

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

MAX, JEAN-LOUIS LARDAT

Né à Saint-Pargoire (Hérault) le 20 Octobre 1902

Ancien externe des Hôpitaux
Ancien interne de Saint-Lazare

**TRAITEMENT BISMUTHÉ
DE LA SYPHILIS
ACCIDENTS ET THÉRAPEUTIQUE SOUFRÉE**

Président : M. H. GOUGEROT, Professeur.

LES ÉDITIONS ALBERT MAROT
10, RUE FONDARY, 10
PARIS-15^e

1931

**LE TRAITEMENT BISMUTHÉ
DE LA SYPHILIS
ACCIDENTS ET THÉRAPEUTIQUE SOUFRÉE**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GRÉGOIRE
Physiologie.	BINET
Physique médicale.	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie.	LEMIERRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale.	CLERC
Pathologie chirurgicale.	LENORMANT
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	LOEPER
Hygiène et médecine préventive.	TANON
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIÉR
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET
Clinique médicale.	CARNOT
	BEZANÇON
	ACHARD
	Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER
	DELBET
Clinique chirurgicale.	CUNÉO
	LEJARS
	GOSSET
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN
Clinique urologique	LEGUEU
	COUVELAIRE
Clinique d'accouchements	BRINDEAU
	JEANNIN
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique.	SERGENT
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD
Professeur sans chaire.	MAUCLAIRE

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE .	Neurologie et Psychiâ- trie.
N.	Physiologie.
AUBERTIN . . .	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
SANNIÉ.	Chimie biologique.
BROCQ.	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ.	Pathologie médicale.
CADENAT.	Pathologie chirurgicale.
CATHALA.	Pathologie médicale.
CHABROL.	Pathologie médicale.
CHEVALLIER. .	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER.	Pathologie expérimen- tale.
GASTINEL.	Bactériologie.
GATELLIER. . . .	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER.	Pathologie médicale.
HOVELACQUE .	Anatomie.
HUTINEL.	Pathologie médicale.
JOANNON.	Hygiène.
LABBÉ (Henri) .	Chimie biologique.

MM.	
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE. . . .	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN. . . .	Anatomie pathologique.
EEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI.	Neuro-psychiâtrie.
LIAN.	Pathologie médicale.
STAZARD.	Pharmacologie.
MILLOT.	Histologie.
MONDOR.	Pathologie chirurgicale.
MOREAU.	Pathologie médicale.
MOULONGUET .	Pathologie chirurgicale.
MOURE.	Pathologie chirurgicale.
MULON.	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELIÈVRE .	Médecine légale.
PORTES.	Obstétrique.
QUÉNU.	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphi- lographie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL . . .	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE.	Histologie.
VIGNES.	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
BUSQUET.	Pharmacologie.
GUÉNIOT.	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
LEROUX	Anatomie pathologique.

MM.	
NEVEU-Lemaire	Parasitologie.
RETTERRER. . . .	Histologie.
ZIMMERN.	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE, A TITRE PERMANENT

MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DEBRE.	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
FIESSINGER . .	Clinique médicale.
LAIGNEL- LAVASTINE	Clinique médicale.

MM.	
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. . .	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER .	Clinique chirurgicale.
MATHIEU . . .	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT. . . .	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ. . .	Clinique chirurgicale.
LE LORIER. . .	Clinique chirurgicale.

LEVY-SOLAL . .	Clinique obstétricale.
METZGER . . .	Clinique obstétricale.

V — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	
CHAILLEY-BERT	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD.	Education physique.
WEIL-HALLÉ.	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises, dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

MAX, JEAN-LOUIS LARDAT

Né à Saint-Pargoire (Hérault) le 20 Octobre 1902

Ancien externe des Hôpitaux
Ancien interne de Saint-Lazare

**TRAITEMENT BISMUTHÉ
DE LA SYPHILIS
ACCIDENTS ET THÉRAPEUTIQUE SOUFRÉE**

Président : M. H. GOUGEROT, Professeur.

LES ÉDITIONS ALBERT MAROT
10, RUE FONDARY, 10
PARIS-15^e

—
1931

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA MERE

A MON PERE

A MA FAMILLE

A MES AMIS



A notre Président de Thèse :

Monsieur le PROFESSEUR GOUGEROT

*Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

*qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR LACAPERE

*Médecin de Saint-Lazare
Chevalier de la Légion d'honneur*

En témoignage de ma reconnaissance et de mon respectueux attachement.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

*Témoignage de profonde
gratitude.*

STAGE

M. LE PROFESSEUR GILBERT (*in memoriam*)
M. LE PROFESSEUR HARTMANN
M. LE DOCTEUR PARMENTIER

EXTERNAT

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DESMAREST
M. LE DOCTEUR FLANDIN
M. LE DOCTEUR RAVAUT
M. LE DOCTEUR PAGNIEZ
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LE LORIER
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HEITZ-BOYER

INTERNAT DE SAINT-LAZARE

M. LE DOCTEUR LACAPERE
M. LE DOCTEUR MARCEL SEE

A M. LE DOCTEUR ALBERT GALLIOT

*Qui a bien voulu nous
guider de son expérience et
de ses conseils.*

A MES AMIS MAURICE BUISSON ET CHARLES DESGREZ

*A leurs côtés nous avons
poursuivi nos recherches chi-
miques.*

A MON EXCELLENT AMI PIERRE JACQUEMIN

*Qui a bien voulu mettre un
laboratoire à notre disposition.*

A MM. LES DOCTEURS

FLURIN, LEGRAND, MONTLAUR

*Qui ont bien voulu nous
réserver le meilleur accueil.*

A MM. LES DOCTEURS

ANDRÉ ESCALIER, JACQUES MARTIN, ANDRÉ LEMAIRE,
MERLE D'AUBIGNE DIAMANT-BERGER

A MM. LES DOCTEURS

BOYER, BRALEZ, CHALET, GIRARD, MORIN

Médecins-Assistants à Saint-Lazare

INTRODUCTION

Près de dix ans que le bismuth est entré dans la thérapeutique antisyphilitique. Sa valeur spirillicide est nettement établie par les constatations expérimentales et cliniques.

Par contre, le mode d'administration de ce médicament semble des plus discutés.

Le jugement du temps n'a permis à aucune préparation de s'imposer, aucune dose thérapeutique n'est encore nettement et indiscutablement établie.

Toutefois, les tendances actuelles semblent évoluer dans un sens nouveau. Les doses massives de sels insolubles administrées au début de cette médication, semblent de plus en plus abandonnées et on leur préfère les doses fractionnées moins importantes en teneur métallique et plus souvent répétées.

Mais nombre d'auteurs renoncent volontiers aujourd'hui aux sels insolubles et utilisent de préférence les préparations solubles. Un courant favorable a accueilli les sels liposolubles qui, moins riches en métal que les insolubles, permettent, malgré ce, d'obtenir des résultats cliniques supérieurs. C'est pour de nombreux syphiligraphes le type de préparation de choix à l'heure actuelle. Peut-être les hydrosolubles seront-ils celui de demain.

Aussi nous a-t-il paru intéressant, en jetant un regard en arrière et en analysant les résultats de l'expérience clinique, de passer en revue préparations insolubles, colloïdales, hydrosolubles et liposolubles et de montrer à propos de chacune d'elles leurs avantages et leurs défauts, les résultats qu'elles permettent d'atteindre, les écueils où elles peuvent conduire. Et nous essayerons de préciser et de légitimer nos préférences personnelles.

D'autre part, la thérapeutique antisyphilitique expose à des accidents; elle se heurte à des intolérances. Nous avons été ainsi amené à utiliser la thérapeutique soufrée et nous verrons les résultats qu'elle permet d'obtenir. Pour expliquer l'action

du soufre, nous reprendrons le cycle du bismuth introduit dans l'organisme, cycle qui est encore loin d'être élucidé.

Les travaux relatifs au bismuth et au soufre sont nombreux. Aussi nous sommes-nous limités, dans notre documentation, aux publications ayant directement trait au but que nous nous étions assigné et aux recherches que nous avons poursuivies. Malgré tout, des lacunes ne manqueront pas d'apparaître. Que l'on veuille bien, par avance, nous excuser si les résultats de nos efforts sont restés au-dessous de notre bonne volonté.

PREMIÈRE PARTIE

DES PRÉPARATIONS BISMUTHIQUES

DES PREMIERS ESSAIS DE BISMUTHOTHÉRAPIE

BALZER, en 1889, tenta le premier d'utiliser le Bismuth contre la Syphilis. Il injecta à des chiens par voie sous-cutanée une solution aqueuse de Citrate de Bismuth ammoniacal contenant deux centigrammes de Bismuth métal par cc. Les injections accompagnées de vives douleurs déterminèrent divers accidents : de la kératite que l'on imputa, par la suite, à la maladie du jeune chien, et un accident d'intoxication dû au bismuth : de la stomatite intense avec plaques diphthéroïdes devenant rapidement verdâtres et sphacéliques.

Devant ces accidents, BALZER renonça à appliquer le traitement bismuthique chez l'homme.

En 1916, SAUTON et ROBERT reprirent l'étude expérimentale des sels de bismuth. Ils montrèrent leur efficacité préventive et curative contre la spirillose des poules et la trypanosomiase du Nagana. Ils pressentirent l'action du bismuth contre le tréponème.

En 1921, SAZERAC et LEVADITI mirent définitivement et nettement en évidence la valeur spécifique du bismuth contre la syphilis. Ils étudièrent chez le lapin en particulier, différents sels et essayèrent tout d'abord les voies d'introduction sous-cutanée et intraveineuse et renoncèrent à cette dernière, dix fois plus toxique que la précédente. Injecté par voie sous-cutanée, le bismuth avait, à quantité métallique pondérale égale, une toxicité différente suivant le sel employé :

Le citrate de bismuth ammoniacal en solution aqueuse déjà utilisé par BALZER était très toxique : une dose de cinq centigrammes par kilog entraînait la mort du lapin.

Le lactate de bismuth, moins toxique, déterminait des escharres au lieu d'injection.

Le sous-gallate en solution aqueuse et sodique (pour neutraliser) se montrait aussi toxique qu'actif.

Le bismutho-pyrogallol, dérivé cyclique, bien supporté à la dose de un à cinq centigrammes par kilog d'animal déterminait de l'œdème au point d'injection.

Par contre, le sel le mieux supporté par le lapin était le tartro-bismuthate de Na et de K en solution aqueuse. A la dose de cinq à six centigrammes par kilog d'animal, aucune déperdition de poids n'était observée, tandis qu'une dose de dix centigrammes entraînait de l'amaigrissement et la dose de vingt centigrammes amenait la mort du lapin en deux à quatre jours.

Ce fut ce sel, dont la dose toxique avait été ainsi délimitée chez l'animal, qui fut utilisé le premier en solution aqueuse chez l'homme. Les injections déterminèrent de vives douleurs locales.

Par contre, en suspension huileuse, il se montra à la fois non toxique et non douloureux. C'est cette tolérance parfaite au point de vue local et général des sels insolubles en suspension huileuse qui ouvrit l'ère de la bismuthothérapie humaine. Comme l'a écrit LEVADITI : « L'idée de l'emploi des composés bismuthiques en suspension huileuse, injectables par voie intramusculaire, fut la clef de voûte de ce qui devint par la suite la bismuthothérapie de la syphilis ».

L'expérimentation contre les divers accidents de la syphilis humaine mit en évidence la réelle valeur antispirillicide du bismuth. L. FOURNIER et GUENOT qui, les premiers, firent un large emploi des suspensions huileuses de tartro-bismuthate virent les chancres se cicatriser rapidement, les plaques muqueuses disparaître, les accidents cutanés s'effacer, tandis que la réaction de WASSERMANN devenait négative, parfois après une première série, toujours après la seconde série de douze piqûres.

A partir de ce moment, le bismuth conquit une place de choix dans l'arsenal antisiphilitique. Certains le mirent au premier rang, égalant ou surpassant les arsénobenzènes. De valeur spirillicide sensiblement égale, le bismuth n'exposait pas comme les arsenicaux organiques à des accidents immédiats graves. D'autres donnèrent au bismuth la seconde place; inférieur aux arsenicaux, il distançait nettement le vieux mercure. Peu toxiques aux doses thérapeutiques et actifs à ces mêmes doses, les sels de bismuth en suspension huileuse,

localement bien supportés, d'un emploi facile furent largement utilisés par tous les praticiens.

Deux notions fondamentales étaient déjà mises en évidence au début de la bismuthothérapie par les insolubles huileux :

1° Le bismuth métal est à la fois l'élément toxique et l'élément actif; l'activité spirillicide est proportionnelle à la quantité de bismuth métal injectée;

2° Une partie seulement du bismuth injecté sous cette forme est immédiatement utilisée. C'est elle qui détermine les effets immédiats. L'autre partie est retenue au point d'injection et constitue une réserve métallique.

Cette masse de réserve, loin de présenter des dangers, apparaissait aux défenseurs de la bismuthothérapie par les sels insolubles comme un excellent stock « d'anti-virus ». Par sa libération continuelle et fractionnée elle assurait une imprégnation longtemps poursuivie de l'organisme et à la syphilis, maladie chronique, était ainsi opposée une médication à effet thérapeutique prolongé et pour ainsi dire, lui aussi, chronique. Abandonnée à elle-même, la résorption du produit insoluble met en circulation peu de métal à la fois, circonstance heureuse, car elle évite les accidents d'intoxication et malgré ce, libération active, dit Levaditi, car « Comme malgré cette résorption lente les effets thérapeutiques sont rapides, nous sommes forcés de conclure qu'il faut très peu de métal pour qu'à chaque instant et pendant longtemps l'arme thérapeutique puisse détruire le tréponème partout où elle le rencontre ».

Il apparut donc, au début de la Bismuthérapie, que la constitution d'une réserve de bismuth n'offrait aucun danger et que d'autre part elle prolongeait pendant longtemps l'action stérilisante de cette nouvelle thérapeutique. C'est dire la grande vogue des insolubles qui furent à peu près seuls utilisés. C'est eux que nous étudierons tout d'abord en mettant surtout en évidence la rétention, les moyens de l'apprécier et ses modalités évolutives.

DES SELS INSOLUBLES

Tout composé bismuthique, organique ou minéral, susceptible de libérer du bismuth était appelé à avoir une action antitréponémicide certaine. Son activité thérapeutique était liée à sa teneur en métal; de nombreuses préparations insolubles furent utilisées et A. BERTHET (Thèse, Paris, 1922), citait comme préparations couramment utilisées :

1° Le tartro-bismuthate de sodium et de potassium, renfermant 60 % environ de bismuth métal. Présenté en ampoules de dix centigrammes. Une injection hebdomadaire ou bi-hebdomadaire jusqu'à totaliser trois grammes de produit par série;

2° L'iodoquinat de bismuth renfermant au maximum 22 % de bismuth métal. Présenté en ampoules de trente centigrammes. Trois ampoules par semaine jusqu'au total de trois grs soixante de produit par série;

3° L'hydroxyde de bismuth renfermant 60 % de bismuth métal. Présenté en ampoules dosées à 5 ou 10 centigrammes par cc. On pouvait en injecter 30 à 40 centigrammes tous les quatre jours jusqu'à totaliser 4 grs de produit par série;

4° Le succinate de bismuth renfermant 73 % de bismuth métal. Présenté en ampoules dosées à 10 centigrammes par cc. En injecter 30 à 40 centigrammes tous les trois à quatre jours et faire une série de 12 piqûres pour atteindre le total de 3 gr. 50 à 4 gr. de produit;

5° Le bismuth métallique en suspension isotonique obtenu par réduction du tartro bismuthate et présenté en ampoules renfermant 10 centigrammes de bismuth par cc. Injecter 15 à 25 centigrammes par semaine. Faire 12 injections, soit 2 gr. 50 à 3 gr. de bismuth par série.

Aux produits déjà cités vint par la suite se joindre une quantité considérable d'autres sels insolubles en suspension

huileuse et il est peu de thérapeutiques qui aient donné lieu à un aussi grand nombre de présentations. Cependant deux sels furent particulièrement utilisés :

Les iodo-bismuthates de quinine;

Les hydroxydes.

Une fois injecté dans les muscles fessiers, que devenait le bismuth, en quelles proportions s'éliminait-il? Deux moyens permettaient d'apprécier le sort ultérieur du bismuth introduit par voie musculaire :

1° La recherche et le dosage du bismuth évacué par les divers émonctoires;

2° La radiographie qui permettait de suivre les ombres opaques que donnait le dépôt métallique.

Le bismuth s'élimine par différentes voies, la voie intestinale et la voie rénale sont les principales. L'élimination urinaire a été surtout étudiée. Elle a permis de voir pour les différents sels le moment où l'élimination débutait, celui où elle atteignait son maximum et sur combien de jours s'étendait cette élimination; ce dernier point de manière toute approximative et incomplète d'ailleurs.

Pour RESTOUX, qui donne dans sa thèse (Paris, 1924) les résultats observés après injection d'iodo-bismuthate de quinine, le bismuth apparaît dans les urines quatre jours seulement après l'injection. Pour Jeanselme, au contraire, cette apparition est beaucoup plus précoce et se place entre la douzième et la dix-huitième heure après l'injection.

L'hydroxyde est apparu comme la préparation la plus fixe à RESTOUX. Le maximum de l'élimination se place au vingt-cinquième jour, mais un mois et même plus après arrêt du traitement, le métal peut-être mis en évidence dans les urines.

Par contre, si l'on injecte du bismuth métal en suspension, le bismuth apparaît dès la première heure, son élimination est maximum au quatrième jour et devient nulle après la dix-septième heure.

On voit donc que l'élimination ne revêt pas un type fixe, très précoce après les injections de métal en suspension, elle est lente à s'établir après celles d'iodobismuthates, plus lente encore après celles d'hydroxydes.

Toutes ces recherches ont été faites simplement au point de vue qualitatif et ont porté sur un laps de temps restreint au delà duquel l'élimination s'est certainement poursuivie plus ou moins longtemps et plus ou moins régulièrement. D'ailleurs, il est difficile de suivre au delà de six semaines à

deux mois l'élimination d'un sel bismuthique injecté à un syphilitique. Mis à part les difficultés auxquelles on se heurte, et nous en avons fait la triste expérience, au bout de ce laps de temps, les accidents ont disparu, les malades se sont éloignés du centre où ils étaient en traitement; il devient dès lors impossible en pratique d'obtenir qu'ils recueillent systématiquement, régulièrement et journalièrement leurs urines. Vouloir pendant des semaines, voire des mois, suivre l'élimination du bismuth apparaît comme une utopie devant laquelle doivent s'incliner les meilleures bonnes volontés.

Aussi faut-il s'adresser à un autre moyen de contrôle de l'élimination bismuthée.

C'est la radiographie. De pratique aisée et courante aujourd'hui, elle ne nécessite que la seule mise en œuvre de l'installation de rayons X attachée à tout service hospitalier. D'ailleurs, comme le font logiquement remarquer LEVY-BING, BELGODÈRE et AUCLAIR « vérifier l'élimination est bien, vérifier l'absorption est encore mieux. Le contrôle au point de départ est encore plus important que le contrôle à l'arrivée ».

En effet, le dosage de la quantité de bismuth éliminé dans 100 grammes d'urines, prélevés sur le total des urines émises pendant 24 heures, permet de déterminer facilement la quantité de métal éliminé par jour par cette voie. Elle représente environ un tiers de l'élimination totale. En admettant avec AUBRY qu'une quantité équivalente est éliminée par les autres voies (intestin en particulier) reste un autre tiers qui devient incontrôlable. Et même si l'on multiplie par trois le chiffre fourni par l'élimination urinaire, on n'est nullement fixé sur le rapport exact qui existe entre la quantité de métal éliminée et la quantité de métal retenue au point d'injection.

D'autre part, quand l'élimination urinaire s'arrête, on ne peut pas affirmer que l'absorption soit elle-même suspendue, car l'organisme peut venir puiser du bismuth dans les masses injectées, pour le transporter en d'autres points de l'économie, l'y maintenir et l'y fixer. C'est dire qu'alors que les recherches des chimistes sont devenues négatives, les constatations radiographiques peuvent être les seules à rendre compte de ce travail d'absorption sans élimination.

Pour ces raisons, les recherches radiographiques ont apporté une contribution importante à l'étude du sort du bismuth insoluble introduit par voie intramusculaire.

En 1922, BERNARD, deux mois et demi après injections de trépol, constata que l'image radiographique était encore exac-

tement superposable à celle qu'il avait obtenue le lendemain de la dernière injection.

En 1922 également, LEVY-BING, BELGODERE et AUCLAIR, étudièrent aux rayons, l'élimination d'un hydroxyde radifère. Dans l'ensemble, le délai d'absorption s'étalait sur deux mois, mais avec de grandes variations, non seulement d'un malade à l'autre, mais chez un même malade suivant la fesse injectée. C'est ainsi que ces auteurs virent des taches de bismuth subsister, deux mois après le traitement, au niveau de la fesse gauche d'un syphilitique, dont la fesse droite, qui avait reçu le même nombre de piqûres de la même préparation, ne renfermait, après le même délai, aucune trace de métal.

En 1923, VEILLET suivit, à l'aide des rayons, les taches laissées par un insoluble. La mobilisation se fait en deux à trois mois et la tache passe par les stades suivants : d'abord compacte elle s'étale, puis donne un éventail à base externe. Pour VEILLET également, il y aurait de grandes variations individuelles et chez un même malade suivant le degré d'activité des muscles fessiers, et il conclut en disant l'intérêt qu'il y aurait à vérifier le degré de mobilisation d'une cure avant de soumettre le malade à une nouvelle série d'injections.

En 1923, VEILLET suivit, à l'aide des rayons, les taches phie des taches résiduelles, six, huit et quinze mois après traitement par les hydroxydes. Au Congrès de Bruxelles (juillet 1926), HUDELO, RABUT et NADAL apportent les résultats d'une étude comparative de l'absorption des diverses préparations bismuthiques. A leur avis, les masses résiduelles, d'abord compactes, s'étalent en îlots qui se fragmentent et même s'éclaircissent. Tous les intermédiaires existent entre les masses noires considérables « véritablement impressionnantes » et des taches minimales ou de fines traînées granuleuses.

Les auteurs étudient ensuite comparativement les constatations radiologiques obtenues après injections de différents insolubles :

1° *Iodobismuthale* :

Malades ayant reçu 10 à 20 injections : six sur huit conservent une image rétionnelle nette, les deux autres conservent de légères traces.

Malades ayant reçu 20 à 40 injections : au bout d'un mois, six sont radiographiés, un conserve de légères traces, un autre des traces plus importantes (à noter qu'il avait reçu par semaine une ampoule double dose), les 4 autres ne sont porteurs d'aucun reliquat.

Malades ayant reçu 50 injections. Six sont radiographiés: 2 ont des amas assez importants, un autre conserve des masses très importantes 2 et 4 mois après cessation des injections. Faisant remarquer que ces images radiologiques sont dues au sel bismuthique et non à l'excipient (on n'en obtient pas, en effet, après injection du seul excipient), HUDELO et ses collaborateurs concluent ainsi :

1° L'absorption de l'iodoquinat est relativement rapide, mais il faut tenir compte que ce sel, renfermant moins de métal, est moins opaque aux rayons et que d'autre part, au point de vue chimique, l'iodoquinat est beaucoup plus facilement désagrégé;

2° L'hydroxyde, par contre, a une grande lenteur d'absorption. « De toutes les préparations bismuthiques, ce sel est le plus fixe et le plus stable » (et ceci confirme les résultats de RESTOUX);

3° Mais il existe de grandes variations individuelles « vraisemblablement conditionnées par des états variables de la chimie et de la physiologie du muscle. »

En 1928, GALLIOT présente à la Société française de Dermatologie une centaine de radiographies pratiquées chez des malades traités par des sels bismuthiques en suspension dans l'huile. Elles révèlent des taches persistant longtemps après une seule série de 12 piqûres, les radios faites en série de 3 mois en 3 mois chez les mêmes malades donnent des images identiques et le bismuth retenu ne donne lieu à aucune élimination urinaire.

Donc, tous les syphiligraphes qui ont étudié radiographiquement l'élimination des bismuths insolubles sont d'accord. La rétention au point d'injection est importante, durable, le degré de mobilisation de ce reliquat métallique est le plus souvent restreint et incomplet. Et l'on met en doute l'utilité des injections de doses massives alors que l'on sait déjà, d'autre part, que la rétention est capable d'entraîner des complications générales et locales.

COMPLICATIONS GÉNÉRALES DE LA RÉTENTION

Nous entendons par là les manifestations non locales d'une rétention bismuthique au niveau du point d'injection, et bien entendu, nous n'envisageons pas sous ce titre, les phénomènes généraux qui peuvent accompagner des réactions locales fébriles ou inflammatoires.

Les accidents généraux que nous envisageons ne sont que des phénomènes plus ou moins graves d'une intoxication bismuthique, intoxication qui ne peut se comprendre que par une libération des produits retenus in situ. D'ailleurs il est à remarquer que ces manifestations générales ne sont nullement comparables en leur gravité à celles qui peuvent accompagner les libérations de rétentions mercurielles, le bismuth étant, comme nous le verrons, beaucoup moins toxique.

Ce qu'il est donné fréquemment de constater, ce sont des phénomènes d'intoxication survenant dès la reprise d'un traitement chez les malades qui avaient bien supporté antérieurement des séries bismuthiques. Un syphilitique qui a subi, et sans le moindre inconvénient, deux ou trois séries de bismuth insoluble, présente dès la deuxième ou troisième injection, un liséré bismuthique, un début de stomatite ou se plaint de fatigue ou de grippe bismuthique. Comment interpréter ces accidents ?

Sont-ils le fait d'une sursaturation ? Tout se passe comme s'il s'agissait plutôt d'une sensibilisation plus ou moins transitoire et que, par conséquent, de tels accidents ne peuvent être attribués aux suites d'une rétention bismuthique antérieure. Et si de tels malades sont capables de supporter ultérieurement et sans incident des cures bismuthiques complètes,

c'est que les sensibilisations au bismuth sont, en règle, transitoires et disparaissent en quelques mois. (GUGEROT et PEYRE.)

A la vérité, les accidents qu'on peut avec certitude rattacher à une véritable intoxication partie de la rétention, doivent être excessivement rares, la littérature n'en contient que peu ou prou d'exemples. On a bien cité des cas de stomatite survenant plusieurs semaines ou mois après la dernière injection. C'est ainsi que M. Joltrain signale quinze jours après la dernière injection d'iodo-bismuthate de quinine, à l'occasion d'une affection aiguë, l'apparition de « phénomènes non douteux d'intoxication bismuthique avec liseré gingival ». MILIAN a vu, dans un cas, des signes d'intoxication récidivants ne disparaître qu'après ablation chirurgicale de la masse métallique enkystée. GATÉ, CHARPY et GUILLERET ont publié l'année dernière l'observation d'une polynévrite survenue chez un malade deux mois et demi après la fin d'un traitement par insoluble, polynévrite que les auteurs rattachent à une intoxication métallique.

Nous voyons donc que, dans la majorité des cas, les accidents généraux consécutifs à la rétention sont loin d'être univoques et restent d'une interprétation délicate.

Beaucoup plus nets, beaucoup plus fréquents et beaucoup plus intéressants, au point de vue thérapeutique, sont les accidents locaux.

LES ACCIDENTS LOCAUX DE LA RÉTENTION

Laissant de côté les accidents qui peuvent se produire après toute injection intramusculaire (quel que soit le produit injecté), éliminant de notre cadre l'embolie artérielle, accident immédiat qui ne saurait évidemment mettre en cause la rétention, nous n'aurons en vue que les accidents locaux consécutifs à la rétention bismuthique.

Or, comme l'a fait remarquer GUIBERTEAU, cette rétention présente deux variétés anatomiques :

La rétention hypodermique due au reflux du sel dans le tissu cellulo-grasieux. Elle est la conséquence d'une faute de technique, soit que l'aiguille utilisée ait été trop courte par rapport à l'épaisseur du panicule adipeux, soit que l'aiguille ait laissé derrière elle un trajet qui ne s'est pas refermé aussitôt. Pour éviter cet inconvénient, il faut utiliser une aiguille longue, profondément enfoncée en plein muscle, et injecter un centimètre cube d'air.

La rétention intramusculaire. C'est la vraie rétention bismuthique, celle que ne peut éviter la technique opératoire la plus soignée. GUIBERTEAU distingue deux cas :

L'enkystement bénin;

L'enkystement grave.

Nous ralliant au point de vue du siège anatomique à la classification de GUIBERTEAU, nous croyons qu'il faut nettement distinguer rétention et enkystement. Car la rétention ne s'accompagne pas forcément d'enkystement. Celui-ci nous apparaît déjà comme une complication de celle-là. Il nous a été donné d'examiner divers malades porteurs de rétentions bismuthiques. Certains, mais non tous, avaient des masses

enkystées au niveau de leurs muscles fessiers et chez nombre de malades antérieurement traités par des sels bismuthiques insolubles, chez lesquels la radiographie décelait des traces résiduelles, la palpation des masses musculaires, pratiquée zone après zone, ne révélait aucune induration diffuse ou localisée. La rétention bismuthique peut exister isolément, être une découverte de radiographie et l'enkystement dans ce cas est un phénomène histologique et non clinique.

Dans d'autres cas, elle peut s'accompagner de réactions fibro-conjonctives appréciables à la palpation qui constituent alors l'enkystement.

Quoi qu'il en soit, cette rétention intramusculaire peut donner lieu à trois sortes d'accidents locaux :

Les nodosités;

La myosite scléreuse;

L'abcès.

Les nodosités apparaissent ordinairement quinze jours environ après l'injection et se développent au point où le sel insoluble a été déposé. En plein tissu musculaire, se constituent des masses, dont le volume varie de celui d'une noisette à celui d'un œuf. D'évolution extrêmement insidieuse et répartie ordinairement sur des semaines et des mois, elles se révèlent par des signes subjectifs légers : un peu de douleur spontanée, plus souvent encore une douleur provoquée par la station assise. L'examen méthodique de la fesse permet de percevoir une ou plusieurs petites nodosités dures, arrondies, polylobulées et sensibles. Livrées à elles-mêmes, ces nodosités ont une évolution longue. Dans les cas favorables, elles disparaissent peu à peu; dans d'autres, au contraire, cette sclérose musculaire localisée ne se résorbe qu'imparfaitement et il persiste un noyau résiduel que les injections ultérieures devront éviter.

La myosite scléreuse, beaucoup moins fréquente, est due à la généralisation du processus fibreux à la totalité des muscles injectés. D'apparition beaucoup plus tardive, elle n'est constatée que plusieurs semaines et souvent plusieurs mois après la fin des cures bismuthiques. Le muscle durcit et devient fibreux dans toute son étendue, sans que l'on puisse constater le moindre noyau. C'est la fesse de bois, sans nodosités de R. BARTHÉLEMY, entraînant des douleurs spontanées, de la gêne de la marche, l'englobement des filets nerveux pouvant être à la base de pseudo-sciatiques. Le processus de sclérose apparaît souvent fixé. Dès lors le muscle est devenu

une surface d'injection à jamais perdue pour le traitement ultérieur. Car il se laissera difficilement pénétrer par l'aiguille et saignera à son contact. L'injection aura de la peine à entrer dans ce bloc fibreux et la pousser avec force exposerait à des accidents : ouverture des petits vaisseaux de ce tissu richement vascularisé, constitution d'un épanchement sanguin facilement infectable, risque d'une embolie artérielle ou d'autre part, reflux du médicament injecté dans le tissu cellulaire sous-cutané et apparition d'un kyste huileux sous-dermique qu'il faudra évacuer par ponction.

On s'est également demandé si cette masse musculaire scléreuse était capable de résorber les médicaments injectés. Pour de nombreux auteurs, l'absorption serait à ce niveau négligeable, voire nulle. Le professeur GUGEROT n'a pas vu cette hypothèse se vérifier par l'expérimentation. Chez deux malades présentant de la sclérose fessière, il a pu suivre dans les urines l'élimination de cures ultérieures d'arsenic et de bismuth.

Mais l'accident le plus grave consécutif aux rétentions bismuthiques de sels insolubles en suspension huileuse est, sans contredit, l'abcès bismuthique. MONTLAUR en a rapporté le premier cas à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, le 14 juin 1925. Un syphilitique avait reçu 18 injections intramusculaires profondes d'hydroxyde de bismuth en janvier et mars 1925. 72 jours après la dernière injection, soit le 20 mai, le malade présentait un gonflement considérable de la fesse gauche. Traitée pendant huit jours par le repos et les pansements humides, la tuméfaction prit néanmoins un caractère inflammatoire. Le 25 mai, intervention. L'incision donna accès, en plein muscle, sur une série de logettes : une par injection. Chaque logette, à parois sphacéliques, renfermait un mélange de sérosité, d'huile et de bismuth.

A partir de cette première communication, on en relève de nombreuses autres dans la littérature. Le 5 juillet 1925, LORTAT-JACOB et ROBERTI en relatent trois cas nouveaux, tous à la suite d'injections d'hydroxyde; deux ont été incisés, dans le troisième cas, on a enlevé tout en bloc, comme une tumeur. Ces mêmes auteurs en ont observé à nouveau trois cas en novembre 1925.

En novembre 1925 également, Marcel PINARD et RABUT en ont étudié 53 cas.

En décembre de la même année, GOUIN et ALLANIC ont vu trois abcès se développer après des injections d'hydroxyde.

En novembre 1926, LEVY-BING et R. BARTHÉLEMY donnent l'observation d'un malade atteint d'un gros abcès après traitement par un hydroxyde radifère.

Ces observations, et celles nombreuses qui suivirent, sont dans l'ensemble fort semblables et permettent de donner des caractères communs à ces abcès :

Ce sont des abcès à formation lente, survenant deux, trois, mois et souvent beaucoup plus, après la fin du traitement. Sans signes objectifs nets au début, la suppuration met longtemps à s'établir; il s'écoule deux à quatre semaines avant que l'abcès devienne fluctuant, 4 à 8 semaines pour qu'il s'ouvre spontanément. LORTAT-JACOB et ROBERTI ont même constaté, dans un cas, l'absence totale de collection : la fesse était indurée et tuméfiée en masse, du pli fessier à la crête iliaque.

Quand on incise une collection bismuthique, il s'écoule de la sérosité blanchâtre, café au lait, et de l'huile (dans lesquelles la culture ne montre aucun microbe) et le doigt explorant les logettes ramène des véritables calculs de bismuth contenant 35 à 40 % de métal.

Que l'abcès se soit ouvert spontanément ou qu'il ait été incisé, il laisse derrière lui une fistule dont la chronicité désespérante rappelle celle des fistules tuberculeuses. Fistule qui durera aussi longtemps qu'il y aura du bismuth retenu dans la fesse.

L'abcès intramusculaire apparaît donc comme une complication particulièrement importante de la bismuthothérapie par les sels insolubles en suspension huileuse. Elle est grave au point de vue local par les désordres anatomiques qu'elle entraîne, par la fistule qu'elle laisse derrière elle. La fréquence de cet accident reste difficile à préciser. LACAPÈRE et GALLIOT, pour 9.000 injections, en ont observé 22 cas.

Le traitement, pour GALLIOT et HALLER, serait différent suivant les résultats fournis par les clichés radiographiques : si la plaque montre un enkystement bismuthé avec gros dépôts répondant aux différents points d'injection, il faut inciser, nettoyer les foyers de rétention, les curetter pour être sûr d'enlever tout dépôt bismuthique et éviter la fistule consécutive à l'ouverture. D'autres chirurgiens, au contraire, préfèrent, dans le cas de rétention localisée, enlever en bloc les kystes, leur enveloppe fibreuse et la partie du tissu musculaire avoisinante.

Si, par contre, la radiographie ne montre que des grains

de bismuth diffus, dispersés dans l'étendue des muscles fessiers, la ponction avec un gros trocart et le traitement sulfuré concomitant peuvent suffire à eux seuls pour arrêter et faire rétrocéder les accidents et l'on évite ainsi la fistule ultérieure.

L'importance de cette complication méritait que l'on déterminât exactement la cause d'où découleraient les mesures préventives. Aussi, à chaque nouvelle relation d'abcès bismuthique, de nombreuses explications ont été émises à la Société française de Dermatologie.

CAUSES DES ABCÈS BISMUTHIQUES

Pour expliquer la production des abcès bismuthiques, différentes causes ont été invoquées.

L'injection, poussée trop brutalement pourrait, pour SABOURAUD, être une cause suffisante pour déclencher cet accident.

Pour MILIAN, l'infection serait le facteur essentiel, soit que toutes les précautions d'asepsie habituelle n'aient pas été rigoureusement observées: « un grand nombre d'abcès sont la faute du médecin »; soit qu'il se fasse, par biotropisme, au niveau des muscles fessiers, une localisation secondaire d'une infection générale ou surtout d'une infection cutanée, à staphylocoques en particulier. Pour MILIAN « tous les abcès observés étaient des abcès d'infection avec des microbes ».

Cette opinion paraît applicable à certains cas, mais non à tous, car il est des abcès consécutifs à des piqûres pour lesquelles la stérilisation préalable des instruments avait été observée strictement et, d'autre part, la sérosité de nombreux abcès s'est montrée complètement stérile à la culture (MONTLAUR, GOUGEROT, etc...).

Il fallait donc chercher dans le produit injecté lui-même la cause de ces accidents.

Les premiers abcès constatés s'étant développés à la suite d'injections d'hydroxyde, on s'était tout d'abord demandé si le responsable était le sel injecté ou son excipient huileux.

FLANDIN, rappelant la survenue d'abcès après injections d'huile grise, d'huile au calomel, d'huile camphrée ou de lipo-vaccin innocente le bismuth et incrimine l'huile, car l'huile, même végétale, est capable de donner des nécroses tissulaires.

SABOURAUD, frappé par les analogies des abcès bismuthiques et des vasolinomes, incrimine également l'excipient. Clément Simon partage cet avis, rappelle que les véhicules

huileux peuvent déterminer des tumeurs sous-cutanées et invite à remplacer l'huile par l'eau, un artifice de préparation devant être trouvé pour remédier à la douleur locale des suspensions aqueuses

Par contre, d'autres syphiligraphes accusent le sel injecté.

MONTLAUR faisant remarquer que les cas d'abcès jusqu'alors signalés n'avaient pris naissance qu'après des injections d'hydroxyde, considère qu'il faut logiquement admettre que seul le sel doit être mis en cause.

C'est également l'avis de LAFAY : l'huile ne saurait déterminer d'abcès si c'est une huile végétale, de bonne qualité, purifiée et neutre. Depuis le début de la bismuthothérapie, la qualité des excipients a été considérablement améliorée. Par ailleurs, les injections d'huile iodée, même répétées et de forte teneur médicamenteuse, n'entraînaient jamais d'accidents locaux. Pour LAFAY, l'huile aurait même un rôle protecteur, les abcès ne se produisant qu'alors que sa résorption est quasi-complète. Les constatations opératoires ont permis, en effet, de se rendre compte que chaque logette contenait un résidu métallique, un calcul bismuthique, qui constituait un corps étranger irritant. D'où afflux leucocytaire, stade initial de l'abcédation. « Abcès amicrobien, donc chimique, donc très probablement métallique ».

On a alors relevé contre l'hydroxyde, outre sa stabilité, une série de défauts de préparation :

a) Porphyrisation incomplète : il était indispensable d'obtenir un sel léger, pulvérulent, qui deviendrait ainsi d'une assimilation facile et d'une « utilisation médicamenteuse régulière et contenue » (LAFAY). — Cependant, des injections d'hydroxyde à gros grains n'avaient pas entraîné d'abcès (MONTLAUR);

b) Purification chimique imparfaite : il fallait obtenir un hydroxyde chimiquement pur, libéré de toute trace d'azotate et de sulfate. L'hydroxyde pur apparaît d'ailleurs très difficile à obtenir (PICON).

Ces défauts de préparation et de purification du sel ou de l'huile ont fait penser à de mauvaises séries d'ampoules et ont rappelé les séries de novarsénobenzènes particulièrement toxiques, qui avaient donné lieu, avant la guerre, à de multiples accidents;

c) On a enfin reproché à l'hydroxyde de donner en présence de l'huile des savons insolubles, l'huile se décomposant en acides gras qui, par combinaison avec l'hydroxyde, for-

ment un savon insoluble, d'où corps étranger mécaniquement irritant. (BINET, PICON, GUIBERTEAU).

Cependant des oléates ont pu être largement utilisés par certains, sans jamais donner d'abcès (MAGINEL-PELONNIER).

Toutefois, devant les affinités chimiques des hydroxydes en suspension huileuse, on a substitué, dans de nombreuses préparations, le carbonate de bismuth à l'hydroxyde. Bien toléré localement, le carbonate avait une efficacité curative excellente : il contient 81 % de bismuth métal. Théoriquement « il n'est pas générateur de savons insolubles » (LAFAY). Toutefois, quelle que soit la nature de l'huile qui le véhiculait, on constatait, sept semaines après l'injection, une résorption de 3/4 de bismuth (BINET).

Etudiant sur l'animal la résorption de ce sel, PICON arrive aux conclusions suivantes :

Trois mois après administration de ce médicament, on trouve encore :

pour les suspensions aqueuses 28 à 50 % de la dose injectée;

pour les suspensions huileuses, 25 à 55 % de la dose introduite.

En somme, une rétention de même grandeur, quel que soit l'excipient.

Or, le carbonate largement utilisé, a donné lieu à des abcès analogues dans leurs symptômes et leur évolution à ceux dus à l'hydroxyde (GALLIOT).

Il fallait se placer à un autre point de vue et on a pensé que la concentration trop forte en élément actif par rapport au volume de l'huile injectée exposait à des accidents locaux. C'était l'opinion de LAFAY à laquelle SEZARY avait souscrit en préconisant l'emploi de solutions peu denses en médicament. SEZARY avait, en effet, observé des abcès après lipo-vaccins quand la concentration optima de 5 milligrammes et demi par centimètre cube d'huile était dépassée. A cette manière de voir se rangeaient LORTAT-JACOB et HUDELO. Ce dernier n'utilisant que les iodo-bismuthates pauvres en métal et riches en huile, n'avait jamais observé d'abcès. C'était déjà reconnaître que dans la bismuthothérapie par la majorité des insolubles huileux jusqu'alors employés, la dose métal injectée était trop forte et que le reliquat non utilisé, en un mot, la rétention, pouvait être responsable des accidents observés; ce que les défenseurs des solubles (QUEYRAT et DROUIN en particulier), avaient affirmé dès les premières observations d'abcès.

Cependant, des abcès ont pu être mis au passif des iodo-bismuthates (GALLIOT) bien que ces sels apparaissent aisément dissociables du fait de leur composition chimique dans laquelle l'iode joue le rôle majeur en favorisant l'absorption et en réduisant les rétentions constituées (HUDELO, RABUT et NADAL).

Fallait-il donc réduire encore la quantité de métal à injecter? MONTLAUR et GUIBERTEAU concluaient ainsi leur rapport au Congrès de Bruxelles 1926 : « La quantité de bismuth nécessaire au traitement de la syphilis semble beaucoup plus faible que celle qu'on injecte ».

Mais jusqu'où peut aller cette réduction pour que la dose administrée soit sensiblement égale à la dose thérapeutique nécessaire et suffisante? On l'ignore actuellement. Possédons-nous un critère qui nous permette d'en juger à coup sûr? Aucun. S'il apparaît certain aujourd'hui que l'ère des injections massives du début de la bismuthothérapie a vécu, nous ne sommes pas encore fixés sur la dose utile à donner au malade. Elle varie suivant les syphiligraphes et en lisant les discussions les plus récentes (Congrès de Strasbourg 1930) les divergences apparaissent :

HUDELO et RABUT injectent l'iodobismuthate de quinine à raison de 6 cc. par semaine, soit 0,12 de bismuth métal.

LEPINAY, par contre, considère comme difficile d'injecter des doses de ce même sel supérieures à 8 ou 10 centigrammes de bismuth métal par semaine et de faire plus de 10 à 12 piqûres par série. Et il ajoute que cette quantité globale est fréquemment mal tolérée, la plupart des malades subissant ce traitement ne le tolèrent que très difficilement et arrivent avec peine à la fin des séries.

JOLTRAIN préfère les petites doses répétées « infiniment meilleures que les doses très fortes ».

EMERY, RASIS et MORIN injectent l'hydroxyde à raison de 1 cc. (6 centigrammes et demi de bismuth-métal) par injection : trois injections, soit 20 centigrammes de bismuth métal par semaine.

NICOLAU, partant de ce principe : à savoir que l'action thérapeutique du bismuth semble étroitement liée à la quantité totale de métal administrée « a constaté les meilleurs résultats chez les syphilitiques ayant reçu 3 grammes ». Mais cette dose « frisant l'intolérance » et déterminant souvent des accidents rénaux, il a été conduit à abaisser ce taux, à faire des cures de 2 grammes bien tolérées, mais d'activité moindre....

Nous voyons donc ici le dilemne apparaître :
Ou injecter des doses fortes et risquer des accidents;
Ou injecter des doses plus faibles et redouter une insuffisance thérapeutique

Pour LEPINAY, au contraire (et DROUIN en particulier l'avait fait déjà remarquer), ce qui est à considérer, c'est, non la quantité de sel injectée, mais la quantité assimilée.

C'est là, à notre avis, le nœud du problème dont une donnée est fournie par la chimie du sel et dont l'inconnue réside essentiellement dans la chimie du muscle. Et en définitive, la bismuthothérapie par les insolubles huileux est dominée par deux facteurs que notre maître LACAPÈRE avait montrés à plusieurs reprises :

La fixité intrinsèque du composé qui varie d'un sel à l'autre;

La fixité extrinsèque du sel qui dépend de la composition chimique des tissus de l'individu traité; composition chimique qui favorise plus ou moins la décomposition du produit et la libération du métal.

En injectant un insoluble huileux, on livre à la chimie du muscle dont on connaît, à ce point de vue, bien peu de chose sinon qu'elle est fort variable d'un sujet à l'autre, l'effet thérapeutique et l'évolution du produit administré. Et l'on s'expose :

Soit à des libérations brutales et on a pu en observer de mortelles (AUBERTIN et DESTOUCHES);

Soit à des rétentions. Rétention qui, au-delà d'un seuil de tolérance variable aboutit à la formation d'abcès susceptibles de réveils tardifs (GOUGEROT, WEILL et SALLES) et dont l'incision laissera une fistule qui durera tant que la masse bismuthique causale n'aura pas été complètement éliminée.

Ces abcès apparaissent donc comme une conséquence de la rétention.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE DE LA RÉTENTION

Nous avons vu précédemment que la vogue de la thérapeutique antisypilitique par les sels insolubles de bismuth était due à cette idée que le dépôt intramusculaire d'une certaine quantité de bismuth permettait à l'organisme, par une absorption lente et continue de métal, une stérilisation prolongée.

L'étude de l'élimination urinaire, les constatations radiographiques, voire quelques constatations histologiques au niveau des muscles injectés, ne permettent pas de conserver une manière de voir aussi optimiste :

a) L'élimination urinaire : on peut admettre que un mois après la dernière piqûre d'une série d'insolubles, l'élimination est, dans la grande majorité des cas, arrêtée; elle a été, du reste, progressivement décroissante jusqu'à atteindre des chiffres infinitésimaux. (MAGINEL-PELONNIER). La quantité totale de bismuth urinaire n'est qu'une toute petite fraction du bismuth métal injecté dont la majeure partie reste au point d'injection comme le révèle :

b) La radiographie et nous avons vu les masses particulièrement imposantes et fixes qu'elle mettait en évidence;

c) Les examens histologiques ont montré qu'à la période de début caractérisée par une congestion et une vascularisation intense et une phagocytose active « succède une période contraire se faisant remarquer par l'atténuation, puis la disparition des échanges leucocytaires et une vascularisation très pauvre (MAGINEL-PELONNIER). »

D'autres études histologiques ont montré la constitution de foyers de sclérose englobant les masses bismuthiques et les isolant pour ainsi dire de l'organisme. On conçoit que du bis-

muth pareillement englobé soit définitivement perdu pour la thérapeutique. Ce qui le montre bien, précisément, c'est la rareté des phénomènes généraux d'intoxication chez les malades qui ont des rétentions bismuthiques considérables.

À l'encontre de ces constatations, on peut prétendre que le bismuth pourrait agir à doses infinitésimales, voire même comme catalyseur. Toutefois GALLIOT, injectant des doses de un centigramme de bismuth métal par voie intramusculaire ou intraveineuse, n'a pas constaté l'action thérapeutique de ces faibles doses sur l'évolution des plaques muqueuses. Quoi qu'il en soit, il n'en reste pas moins vrai, en se plaçant à un point de vue purement pratique et non théorique, et tous les syphiligraphes sont d'accord à ce sujet, que, alors même que du bismuth primitivement injecté est resté en rétention dans la fesse, il faut continuer à traiter le malade, répéter les injections, répéter les séries. Il est prudent et raisonnable de ne pas compter sur cette libération infinitésimale problématique et sur cette hypothétique action thérapeutique.

LES PRÉPARATIONS COLLOÏDALES

Les préparations colloïdales sont constituées par des particules de bismuth métal à l'état de division extrême qui peuvent être directement en suspension dans l'excipient ou, au contraire, fixées sur un support spécial qui maintient indéfiniment le bismuth dans son état primitif et ne le libère qu'au moment de l'emploi, après chauffage de l'ampoule à 80° environ.

L'isotonie du liquide est réalisée par la présence dans l'ampoule de glycérine et de glucose en quantités équimoléculaires.

Ces préparations renferment de faibles quantités de métal et peuvent être injectées par voie intramusculaire ou intraveineuse.

La voie intraveineuse est la voie de choix. WALLON a consacré une partie de sa thèse (Paris 1922) à l'exposé des résultats qu'il a obtenus avec un bismuth colloïdal renfermant 2 mmgr.2 ou 3 mmgr.3 de métal par cc. Les injections étaient faites aux doses croissantes de 4, 8, 12, 15 cc.

Ce mode de traitement joint aux avantages de la voie veineuse ceux dérivant de l'état colloïdal du bismuth.

La voie intraveineuse est absolument indolente si la technique de l'injection est parfaite et seule elle permet d'affirmer que la dose injectée est immédiatement utilisée et mise en circulation dans son état physique particulier.

D'autre part, l'état colloïdal présente les avantages suivants :

a) Toxicité due seulement au métal, il ne s'y surajoute pas la toxicité d'un autre corps combiné;

b) La diffusion rapide permet de n'avoir recours qu'à de faibles doses de métal qui suffisent cependant pour constater une activité thérapeutique excellente: « Les plaques muqueu-

ses cèdent après une piqure, la roséole commence à s'effacer après trois injections. (LACAPÈRE et GALLIOT). »

Cependant, des inconvénients sont à noter :

L'injection est délicate à cause de la coloration foncée du produit.

Fréquemment, après l'injection, le malade se plaint de choc dentaire sans signes objectifs, de durée variable (10 minutes à une heure), choc qui traduit la diffusion du métal; ou bien, apparaissent de la céphalée, des courbatures, une élévation thermique que l'on peut considérer comme une réaction d'HERXHEIMER (WALLON).

Mais le gros désavantage des préparations colloïdales est de nécessiter des injections fréquentes (trois par semaine) et de ne donner que des résultats de peu de durée. Les sérologies négatives au cours du traitement redeviennent positives un mois après sa cessation (WALLON).

Le bismuth colloïdal intraveineux apparaît donc comme une médication à résultats thérapeutiques immédiats « presque aussi rapides que les résultats obtenus par l'emploi des arsenobenzènes (LACAPÈRE).

C'est une médication d'extrême urgence des arsenorésistants ou intolérants, mais à effet transitoire, et le bismuth colloïdal intraveineux ne saurait être un traitement de fond de la syphilis.

Par voie intramusculaire, le bismuth colloïdal est ordinairement bien toléré et actif à faibles doses de métal. DEKEYSER a utilisé le bismuth colloïdal électrique dans les diverses formes de la syphilis. Il est insuffisant dans le traitement d'attaque, bien que son action soit évidente, mais lente. Par contre, dans la syphilis tertiaire, les lésions ulcéreuses, gommeuses et surtout nerveuses, disparaissent rapidement, et dans le tabès, DEKEYSER a obtenu des résultats remarquables. Il insiste sur l'inocuité absolue du bismuth colloïdal même chez les malades intolérants pour d'autres préparations bismuthiques et chez lesquels on pourrait craindre de la sensibilisation.

LES SELS HYDROSOLUBLES

Lors des premiers essais expérimentaux des sels bismuthiques, les dérivés hydrosolubles avaient entraîné des accidents d'intoxication : BALZER en avait observé avec le citrate; SAZERAC, LEVADITI et leurs collaborateurs avec le citrate, le lactate, le sous-gallate, le tartro-bismuthate, etc... Ce même tartro-bismuthate s'étant révélé bien toléré au point de vue local et général quand il était injecté en suspension huileuse, ce fut cette forme médicamenteuse qui fut primitivement essayée chez l'homme.

La cause était-elle dès lors définitivement et complètement gagnée par les insolubles huileux et l'emploi exclusif de ces sels avait-il été admis par tous les syphiligraphes? Non, certes, car dès les débuts de la thérapeutique antisypilitique par le bismuth, plusieurs hydrosolubles furent utilisés chez l'homme. Nous ne citerons que les principaux :

Tartro-bismuthate de sodium;

Tartro-bismuthate de sodium et de potassium;

Lactate de bismuth;

Diéthylène-diamino-bismutho-gallate en solution glucosée;

Cacodylate de Bismuth;

Dérivé sodique de l'acide trioxybismuthobenzoïque;

Sel disodique de l'acide bismuthyltritartrique, etc...

En 1926, GALLIOT, publiant une nomenclature des sels alors utilisés en France, citait à côté de 28 insolubles, 10 préparations solubles. Jusqu'à ce moment, on peut dire que les sels insolubles ralliaient la majorité des suffrages; cette préférence était étayée sur deux raisons : toxicité des sels solubles d'un côté, de l'autre réserve métallique laissée par les insolubles qui seule permettait longtemps après la fin des cures, la bismuthisation prolongée de l'organisme.

A la suite des publications d'abcès bismuthiques, il apparût que cette rétention n'était pas sans danger et que la libération du métal retenu était des plus incertaines et par trop aléatoire pour que l'on put tabler de manière indubitable sur la stérilisation prolongée du porteur. Aussi regarda-t-on dès lors les solubles avec plus de bienveillance et reprit-on leur emploi qui semblait tombé en discrédit.

C'est ainsi que le citrate de bismuth ammoniacal a pu être utilisé sans incidents à Marseille, ainsi que d'autres solubles aux doses d'environ 25 milligrammes de bismuth métal par injection, et ont pu fournir des traitements d'attaque remarquables. Le cacodylate de bismuth a été employé par divers syphiligraphes et en particulier par Marcel PINARD, qui a pu faire supporter des séries de ce dérivé à des malades intolérants pour toute autre préparation arsénicale, mercurielle ou bismuthique. Ce sel, dit-il, est très bien toléré chez des malades ayant de gros chiffres d'urée sanguine et donne d'heureux résultats « alors que des sels solubles provoqueraient des catastrophes ».

Dans une thèse récente (Paris, 1931), le docteur Jacqueline MOUNEYRAT, rappelant l'expérimentation de SPINETTA, de TOLLILA et de MILIAN avec le sel disodique de l'acide bismuthyl-tartrique, rapporte les excellents résultats cliniques et sérologiques qu'elle a obtenus avec les différents complexes fournis par l'iodure de bismuth et successivement les amines suivantes : hexaméthylène-tétramine, piperazine, pyramidon, antipyrine. Les corps ainsi obtenus, insolubles dans l'eau distillée, se dissolvent facilement dans l'eau additionnée de tartrate de soude et de bicarbonate en donnant des solutions incolores et limpides. Suivent des observations de syphilis primaires, secondaires et arséno-résistantes traitées par ces sels avec des résultats cliniques et sérologiques excellents.

Quels sont les avantages que les partisans des solubles invoquent en faveur de ces sels? Ils sont dus avant tout à leur diffusion et à l'absence d'accumulation *in situ*. Etant donné leur élimination complète, ils peuvent être injectés à dose métallique plus faible que les insolubles. Leur élimination étant rapide, leur action thérapeutique est pour ainsi dire immédiate et permet, par ailleurs, une imprégnation progressive que l'on peut intensifier suivant les besoins, ou par contre interrompre si des accidents apparaissent : qu'une stomatite, par exemple, survienne au cours des piqûres, elle guérit

par simple suppression du traitement, alors qu'une stomatite déterminée par un insoluble continue à être entretenue par le dépôt métallique long à s'éliminer.

Les solubles sont d'un emploi plus « agréable » que les sels insolubles : pas de résidu dans le matériel d'injection, dont la mise en état et la stérilisation sont des plus aisées.

Quels sont, d'un autre côté, les défauts reprochés aux hydrosolubles ?

1° D'être douloureux;

2° De donner des accidents d'intoxication : Courbature, grippe, liseré, albuminurie.

3° Introduits dans une veinule, ils peuvent entraîner des accidents mortels;

4° Et surtout leur élimination trop complète et trop rapide oblige à répéter les piqûres (3 par semaine) et ne permet que des temps de repos très courts (3 semaines) entre les cures.

La douleur au point d'injection est un défaut non négligeable; elle a été considérablement réduite, voire même à peu près complètement supprimée, par l'adjonction d'anesthésiques et une forme médicamenteuse judicieusement étudiée pourra, dans l'avenir, semble-t-il, définitivement réduire à néant ce défaut.

La répétition des injections est une critique qui a perdu à l'heure actuelle de son absolu et nous avons vu que certains syphiligraphes avaient été amenés à fractionner les doses d'insolubles et qu'EMERY, par exemple, faisait à ses malades trois piqûres d'hydroxyde par semaine.

La toxicité des sels solubles, qui leur est vivement reprochée, est due à plusieurs facteurs :

1° A la proportion de bismuth métal qu'ils renferment;

2° A la molécule dont fait partie le métal. A ce point de vue, les opinions divergent; pour LEVADITI, les dérivés phénoliques semblent plus nocifs que les dérivés linéaires, les phénols décomposés ajoutant leur nocivité à celle du bismuth métal. Cette opinion n'est pas admise par GRENET pour lequel, tout au contraire, les dérivés benzoïques sont beaucoup moins toxiques et par DIDRY qui considère l'éthylène-diamino-bismutho-gallate comme le sel le mieux toléré; puis se classeraient par ordre de toxicité croissante les composés de structure linéaire : tartro-bismuthate et citrate, et enfin un autre dérivé de la série cyclique : le bismutho-pyrogallol;

3° A l'ion qui fait partie de cette molécule : l'ion K

exagérant la toxicité, les composés sodiques sont préférables aux sels potassiques (LEVADITI).

On voit donc que la toxicité est variable suivant que l'on envisage tel composé ou tel autre. Tout sel hydrosoluble avant son emploi, doit donner lieu à une série de recherches expérimentales ayant pour but de limiter exactement les doses toxiques. Les syphiligraphes qui ont utilisé ces sels n'y ont pas manqué et nous avons relevé les taux principaux par ordre de toxicité décroissante :

Le citrate de bismuth ammoniacal tue le lapin à la dose de 5 centigrammes par kilog. d'animal et le chien à la dose de 28 milligrammes.

Le tartro-bismuthate est moins toxique : la dose de 5 centigrammes est bien tolérée; celle de 10 centigrammes entraîne de l'amaigrissement, celle de 20 centigrammes amène la mort du lapin en 4 à 5 jours (LEVADITI).

La toxicité du dérivé sodique de l'acide trioxybismuthobenzoïque a été étudiée chez le cobaye : les doses de 5, 10, 15 centigrammes sont bien tolérées, celle de 20 centigrammes entraîne la mort en 4 à 5 jours. Celle de 25 centigrammes tue le cobaye en 24 heures.

Le sel disodique de l'acide bismuthyltartrique est bien toléré chez le lapin aux doses de 5 à 9 centigrammes, le chien supporte seulement 5 à 6 centigrammes, encore qu'il maigrisse à cette dose.

Les lésions du lapin guérissent à la dose de un centigramme de sel par kilog. Le rapport de la dose curative à la dose toxique $\frac{C}{T}$ est donc égal à $\frac{1}{7}$. Or, 1 centigramme de ce sel contient 2 milligrammes 6 de bismuth métal.

Les composés de l'iodure de bismuth ont une toxicité voisine.

Pour les sels que nous venons de citer, la toxicité est évaluée après injection intramusculaire. Il est à remarquer par ailleurs que cette toxicité varie d'un animal à l'autre.

Si, d'autre part, comme le fait remarquer MONTLAUR, auquel nous nous permettons d'emprunter une large part de ces critiques, les chiffres varient, suivant les différents expérimentateurs, du simple au quadruple parfois, pour un même sel, chez un même animal, avec même mode d'introduction; un fait est aujourd'hui établi : C'est que, contrairement à l'opinion de BALZER, la toxicité du bismuth hydrosoluble est inférieure à celle du mercure. Elle est :

- 3 fois moindre pour le lapin;
- 2 fois moindre pour le chien;
- 5 fois moindre pour la poule.

Si, dans l'ensemble, malgré certaines notes discordantes, la toxicité des différentes préparations solubles est relativement établie, il n'en est pas de même du rapport $\frac{C}{T}$ et du seuil d'intoxication. Si l'on dépasse ce dernier en cours de traitement, des phénomènes d'intoxication font leur apparition et retentissent soit sur les différents appareils, d'où néphrites, stomatites, hémorragies, troubles nerveux, éruptions cutanées, etc., soit sur l'état général: grippe bismuthique et amaigrissement.

Trois tests sont à notre disposition qui nous permettent d'apprécier ces phénomènes d'intoxication :

Chez l'animal vivant : les variations de poids, le dosage de l'urée sanguine;

Sur l'animal sacrifié : le dosage dans les différents organes, le rein en particulier, et ce par les procédés chimiques (méthode de GIRARD et FOURNEAU) de la quantité de bismuth métal que ces organes renferment par gramme de substance sèche. Parmi ces estimations, celle du potentiel métallique rénal est la plus importante.

A l'heure actuelle, il existe une étude de cet ordre. Elle a été poursuivie par FABRE et PICON pour le citrate de bismuth ammoniacal et le cacodylate de bismuth : si l'on administre au lapin du citrate de bismuth ammoniacal à la dose de 2 milligrammes de bismuth métal par jour, l'animal meurt au 20^e jour, après avoir maigri de 930 grammes et avoir eu 1 gr. 80 d'urée sanguine au 18^e jour. A l'opposé, le cacodylate de bismuth administré à la même dose n'a pas entraîné la mort; tout au contraire, cette thérapeutique a amené une augmentation de poids de 300 à 500 grammes, le chiffre de l'urée sanguine s'étant maintenu sensiblement normal.

L'explication de ce comportement différent suivant le sel injecté est mise en évidence par le potentiel rénal. Alors qu'après injection de citrate on trouve au niveau des reins 2,12 à 3,67 % de la quantité totale de métal administrée, ce pourcentage n'est que de 0,36 à 0,40 % chez les animaux ayant reçu du cacodylate. La marge apparaît donc grande entre ces deux sels et nous voyons qu'avec le cacodylate les doses utilisées restent loin du seuil d'intoxication.

Si l'on se place à un autre point de vue, on doit se demander si l'élimination des solubles est immédiate et complète et si l'intervalle entre deux piqûres représente le temps nécessaire à l'élimination totale du métal que l'on vient d'injecter. Il est permis d'en douter, si l'on admet, avec certains syphili-graphes, que l'injection d'un sel soluble de bismuth dans les muscles détermine un changement de l'état physique du sel, le rend insoluble et aboutit à une précipitation de métal. DALCHÉ et VILLEJEAN ont montré, en effet, que les sels solubles de bismuth étaient précipités par les matières albuminoïdes. Cette précipitation des solubles a pu être individualisée à la radiographie par MONTLAUR : immédiatement après l'injection, alors que le soluble n'a encore subi aucune transformation physique, les rayons X ne décèlent aucune ombre; 14 jours après l'injection, apparaît une ombre allongée. Certes, la molécule bismuthique ainsi transformée dans le milieu organique est fragile et doit être facilement dissociée. On peut juger de sa destruction progressive et de la libération métallique par l'étude de l'élimination urinaire. Les temps extrêmes de cette élimination sont variables d'un sel à l'autre : 2 à 5 jours pour le citrate, 35 jours pour le cacodylate quand on injecte ces dérivés par voie intramusculaire. Ceci après une seule injection. Mais l'étude complète de l'élimination rénale au cours et après une série d'injections semble avoir été négligée; « ce qui nous semble cependant capital à connaître tant au point de vue de l'action du médicament que de la durée d'imprégnation de l'organisme (MONTLAUR). »

Détermination exacte de la toxicité, établissement du rapport $\frac{C}{T}$, appréciation du seuil d'intoxication, étude du rythme et de la durée de l'élimination urinaire, cycle du bismuth injecté, tels sont les buts qui doivent donner lieu à de nouvelles recherches chimiques et expérimentales, si l'on veut faire des sels bismuthiques hydrosolubles une médication maniable, fidèle, sûre et vraiment scientifique.

Et devant ces lacunes, on comprend que nombre de syphili-graphes hésitent encore à utiliser les hydrosolubles et donnent, momentanément tout au moins, leur préférence aux oléosolubles que nous allons maintenant envisager.

LES SELS OLEOSOLUBLES

Durant ces dernières années, l'arsenal bismuthique déjà chargé s'est enrichi d'une série de nouveaux produits : les Liposolubles. L'huile est à la fois leur excipient et leur solvant.

La première communication française relative à la valeur thérapeutique de ces sels est due à Clément SIMON, BRALEZ *et* DEMOLY (1928). Ils ont rapporté à la Société de Dermatologie les résultats qu'ils venaient d'obtenir avec le campho carbonate et le camphorate double d'éthyle et de bismuth. Ces dérivés contiennent environ 33 % de bismuth métal et sont présentés en ampoules de 1 cc. renfermant 4 centigrammes de bismuth métal. L'huile employée est l'huile d'olive purifiée et neutre. Les auteurs précités ont constaté la bonne tolérance locale à l'égard de ces produits qui réalisent, disent-ils, une amélioration considérable, car, contrairement aux suspensions insolubles, les liposolubles évitent l'accumulation locale et la présence de l'huile empêche une élimination trop rapide du métal comme il s'en produit avec les sels hydrosolubles.

Clément SIMON a été ainsi amené à utiliser depuis deux ans et demi, à Saint-Lazare, les liposolubles dans toutes les formes de la Syphilis. L'activité de ces produits injectables est égale à celle des insolubles en suspension huileuse et Clément SIMON a obtenu avec le campho-carbonate de bismuthyle des courbes de négativation sérologique exactement superposables à celles qu'il a pu tracer après injection de 914. Il reconnaît toutefois que ces dérivés peuvent donner des indurations passagères et des stomatites plus fréquentes qu'après injections d'insolubles, mais les stomatites sont de courte durée et cèdent rapidement par la seule suppression du médicament.

FOURNIER et ses collaborateurs ont expérimenté large-

ment, dans leur service de Cochin, les bismuths liposolubles. Ils ont noté une action stérilisante rapide et une influence sérologique puissante et plus constante qu'avec les autres préparations bismuthiques. Et SCHWARTZ concluait ainsi son rapport au Congrès de Strasbourg 1930 : « Quant aux résultats thérapeutiques, une pratique de près de trois ans des bismuths liposolubles nous permet d'affirmer que les injections intramusculaires de ces préparations représentent aujourd'hui le traitement de choix de toutes les formes et de toutes les manifestations de la syphilis humaine ».

LÉPINAY reconnaît aux oléosolubles les avantages des insolubles et des solubles à la fois, sans qu'ils en aient les inconvénients. Il emploie de préférence ces dérivés : les seuls pour lesquels la dose utilisée égale la dose injectée.

Pour Marcel PINARD, si les insolubles ne représentent plus à l'heure actuelle le médicament de choix, par contre les liposolubles à doses suffisantes, donnent d'excellents résultats; ils sont bien tolérés et véritablement indolores.

JOLTRAIN préfère aux insolubles les oléosolubles, leur emploi n'étant jamais suivi d'accidents très graves d'intoxication bismuthique.

Le docteur Jacqueline MOUNEYRAT a utilisé le dicamphorate de bismuth (33 à 34 % de métal) en solution dans l'huile d'olive. Ce sel présenterait l'avantage de rester longtemps stable en présence d'eau et de sérum; de ce fait, son absorption serait plus rapide et il n'y aurait pas mise en liberté d'acide campho-carbonique comme cela se produirait à la suite d'injection de tricampho-carbonate

D'autre part, les bismuths liposolubles ont fait l'objet de diverses recherches d'ordre radiologique, chimique et expérimental.

CLAVEL (thèse Paris 1928) a étudié le Carboxethyl β méthylnonoate basique de bismuth à 5 % de métal de GIRARD; le méthylhydrocinnamate basique de bismuth (4 % de métal) de AZAM et le campho-carbonate (5 % de métal) de PICON. Il a suivi radiologiquement la résorption de 1 cc. de produit injecté dans le deltoïde. L'ombre d'abord ramassée s'étale au bout de deux ou trois jours au lieu de rester localisée comme celle des bismuths insolubles. Vers le quinzième jour, toute tache a disparu alors que la recherche du métal dans les urines donne encore des résultats positifs un mois et demi à deux mois après la fin du traitement.

MONTLAUR a suivi également chez l'homme l'élimination des liposolubles par la radiographie. L'ombre est plus claire, moins opaque, que celle des bismuth insolubles (et cela se conçoit aisément, l'oléosoluble étant plus fluide et moins riche en métal) et une radiographie pratiquée quinze à dix-huit jours après la fin du traitement n'a plus montré d'image résiduelle. Des études radiologiques ont été poursuivies par MONTLAUR sur l'animal. Le lendemain de l'injection une ombre claire; dix jours après l'ombre disparaît, mais il est apparu difficile à MONTLAUR de se faire une opinion à la longue; car les injections nécessaires, assez fortes, ont entraîné la cachexie du lapin du 45^e au 60^e jour. Pour GALLIOT, au contraire, quand on radiographie des malades qui viennent recevoir une injection ou une série d'injections de sels oléo ou hydrosolubles on ne constate aucune ombre; ceci ne prouvant pas que tout le bismuth soit éliminé.

En 1927, MULZER, étudiant le campho-carbonate solubilisé dans l'huile d'arachide a constaté que la résorption d'un cc. de produit dosé à 1 % de métal s'effectuait en quatorze jours, tandis que le même volume du même produit, mais à la concentration de 14 % donnait lieu à un dépôt métallique long à disparaître. Entre ces deux extrêmes, la dose thérapeutique apparaîtrait minime; dix à vingt milligrammes par kilog. d'animal d'un produit contenant 10 % de bismuth feraient disparaître le virus truffi en trois jours et des effets curatifs auraient été également constatés à la dose de cinq, trois et même un milligramme par kilog.

En décembre 1928, LEVADITI, SANCHIS-BAYARRI et Mlles R. SCHOEN et Y. MANIN, rappelant les recherches de LEVADITI sur l'iodobismuthate de tricétylamine, les travaux de MULZER, PLAUT, HEUCK, BAUER et LEVITT, Hugo MULLER et KOHLENBERGER, donnent une étude expérimentale approfondie du bismuth liposoluble qui leur est apparu comme la forme la plus efficace, la plus apte à être assimilée par l'organisme et la mieux tolérée; joignant à une absorption rapide une élimination prolongée. Du cinquième au dixième jour après l'injection d'un liposoluble, quel qu'il soit, se forme un dépôt bismuthique qui, dans la suite, disparaîtra complètement. Toutefois, des analyses faites avec des méthodes sensibles au microgramme permettent encore, vers la fin du processus de résorption, de déceler des quantités appréciables de métal.

Considérant que deux milligrammes de bismuth liposo-

luble représentent la dose minima curative, LEVADITI et ses collaborateurs fixent le rapport $\frac{C}{T}$ aux environs de $\frac{1}{16,5}$.

D'autre part, il résulte de leurs constatations que l'assimilation des lipoïdes est en retard sur celle du métal.

Quel est l'aboutissant chimique des liposolubles injectés au sein des tissus? Les auteurs ne peuvent répondre de manière précise, mais ne sont pas éloignés de croire qu'il s'agit d'oxyde de bismuth ou d'un corps analogue (oxychlorure.)

LEVADITI et ses collaborateurs ont ensuite recherché le mécanisme de l'activité thérapeutique des liposolubles. Pour eux, il y aurait deux phases à considérer :

Une phase immédiate durant laquelle le bismuth dissous dans les lipoïdes est résorbé en nature, englobé et charrié au loin par les phagocytes;

Une phase ultérieure de longue durée (des semaines, voire même des mois) pendant laquelle bismuth et graisse se séparent. Le métal ainsi libéré se précipite d'où formation de composés protéométalliques et bismuthisation prolongée du porteur.

Et ils concluent ainsi leur étude :

« Le bismuth liposoluble constitue un trait d'union entre les sels bismuthiques solubles et les dérivés insolubles. Il se rapproche des premiers par la rapidité de sa résorption et son activité tréponémicide; il se superpose aux seconds par la création d'un dépôt local dont l'assimilation progressive et totale assure une action curative profonde et durable ».

Nous voyons donc que, tout comme un insoluble en suspension huileuse, les liposolubles donnent lieu, d'une part, à une résorption immédiate, d'autre part, à la formation *in situ* d'un dépôt médicamenteux. Quelle est la proportion de bismuth mise en réserve? Il semble difficile de l'apprécier de même que la quantité de médicament immédiatement utilisée. Et ceci explique quelques incidents déclanchés par les oléosolubles.

La quantité de métal immédiatement mise en circulation est-elle forte? Des stomatites se produisent (nous avons vu Clément SIMON en reconnaître la relative fréquence), l'asthénie, la grippe bismuthique se manifestent.

On comprend dès lors les variations qui existent au sujet de la dose à injecter. Clément SIMON injecte aux malades de Saint-Lazare (syphilitiques primaires et secondaires pour la

plupart) un centimètre cube de liposoluble deux fois par semaine, soit 8 centigrammes de bismuth métal par semaine. Cure de 20 injections, soit 80 centigrammes de bismuth métal.

C'est également à ces doses que MONTLAUR utilise les liposolubles.

FOURNIER et SCHWARTZ ont employé au début des solutions huileuses à cinq centigrammes de métal par cc., une ampoule de 2 cc. par injection, soit dix centigrammes de métal. Les trois premières injections espacées de 2 à 3 jours, les autres (la série étant de 12) étaient pratiquées à raison de deux par semaine. Plus tard, la concentration employée a été ramenée à 4 centigrammes de métal par cc., soit 8 centigrammes par injection : « qui est nécessaire pour obtenir des résultats immédiats aussi éclatants qu'avec l'arsenic intraveineux et des résultats sérologiques plus constants et dans un pourcentage plus grand qu'avec les arsénobenzènes ». Or, remarquons-le, Clément SIMON a des résultats comparables en injectant seulement 1 cc. par injection, soit 4 centigrammes de métal.

Le docteur Jacqueline MOUNEYRAT administre le dicamphorate et l'abiétate à raison de huit centigrammes de métal par injection, deux injections par semaine.

La crainte d'accidents toxiques ne risque-t-elle pas d'amener à sacrifier une partie de l'activité thérapeutique?

D'autre part, plus la quantité immédiatement mise en circulation est faible, plus la partie retenue au point d'injection est élevée. Certes, toutes choses égales d'ailleurs, la quantité de sel retenue est beaucoup plus faible après injection d'oléosoluble qu'après injection d'insoluble et l'organisme pourra plus facilement, semble-t-il, la mettre ultérieurement en circulation. Remarquons toutefois que l'aboutissant chimique de ces sels en rétention semble être à LEVADITI de l'oxyde de bismuth ou un corps analogue et que, pour ce même auteur, l'assimilation des lipoides est en retard sur celle du métal. Devant ces données revient à la mémoire cette égalité :

Oxyde de bismuth + huile = savon = Abscès.

Or, à notre avis, la formation d'un savon n'est pas indispensable pour produire un abcès, la rétention seule y suffit. Quoiqu'il en soit, toutes conditions sont réalisées puisqu'il y a oxyde et huile ou plus simplement rétention. Et de fait, les oléosolubles peuvent donner lieu, tout comme les insolubles en suspension huileuse, à la formation d'abcès. Le pro-

fesseur GOUGEROT et DRUJON en ont relaté deux cas à la réunion dermatologique de Lyon (janvier 1929).

Est-ce là le seul reproche que l'on puisse adresser aux oléosolubles? Non, ils peuvent encore déterminer des dermites livedoïdes et gangréneuses, tout comme les insolubles. BURNIER, HUFSCMITT, JOULIA, BROCH, R. BARTHÉLEMY, MEYNET et BOUISSET en particulier, en ont publié des observations détaillées. La pathogénie, de ces maladies de NICOLAU après oléosolubles n'a pas manqué d'être discutée. Jacques LEROY dans sa thèse (Paris 1931) innocente l'huile qui « passe dans les capillaires comme le fait le lipiodol » et accuse la causticité du sel. « C'est par ce processus (caustique) que le campho-carbonate de bismuth, d'ailleurs parfois douloureux par voie intramusculaire, a déterminé des dermites de NICOLAU ». Tel n'est pas l'avis de ceux qui ont observé des accidents analogues. BURNIER, HUFSCMITT, R. BARTHÉLEMY incriminent l'huile. D'ailleurs, expérimentalement, JOULIA a pu reproduire la maladie de NICOLAU sur l'oreille du lapin et MILIAN a vu un enfant au stade d'ulcération d'une dermite livedoïde et gangréneuse après injection d'huile camphrée.

Est-ce la seule complication locale des oléosolubles? L'huile, même végétale, peut donner lieu à des mécomptes voisins des vaselinomes (LACLAVETINE) : des tumeurs peuvent apparaître au point d'injection d'huile camphrée et elles se relient au groupe des sarcoïdes par corps étrangers. POLICARD a vu une tumeur de ce type après injection d'huile d'arachide (individualisée à l'analyse chimique).

La survenue de nodosités est fréquente après injection de liposolubles et si, au contraire de celles qui suivent les piquûres d'insolubles huileux, ces nodosités sont la plupart du temps passagères, elles n'en sont pas moins momentanément ennuyeuses et gênantes. On ne saurait trop insister à ce sujet sur l'attention minutieuse avec laquelle doivent être injectés les oléosolubles : relâchement musculaire complet, injection très profonde et poussée lentement; sinon l'on s'expose à voir le liquide refluer dans le tissu cellulaire sous-cutané et déterminer presque à coup sûr un enkystement.

Enfin, il apparaît difficile, malgré tous les efforts qui ont été tentés et les observations réitérées qui ont été faites, d'avoir à sa disposition une huile toujours identique, strictement purifiée et neutre, et EMERY insistait, tout dernièrement encore, sur la nécessité qu'il y a : « à partir d'une bonne huile,

faire la séparation des savons par filtrages répétés, passer finalement à l'ultra-filtre ».

C'est à ces imprévus de l'huile que l'on doit, pour une part tout au moins, les réactions douloureuses au moment de l'injection et les phénomènes inflammatoires qui, parfois, apparaissent le lendemain, pour disparaître généralement au bout de deux ou trois jours, phénomènes individualisés par LACAPÈRE et GALLIOT sous le nom de réaction diffuse de la fesse.

QUELLE PRÉPARATION CHOISIR ?

CONDUITE PRATIQUE DU TRAITEMENT

Nous venons de passer en revue les quatre grandes formes de préparations bismuthiques utilisées dans la syphilis : insolubles, hydrosolubles, colloïdaux, liposolubles. Si près de dix ans de bismuthothérapie ont permis de vérifier la valeur antisypilitique de ce métal, cette expérience déjà longue n'a permis, par contre, à aucune forme médicamenteuse de s'imposer, et il apparaît que dans le choix du dérivé, il faut être éclectique. Le nombre des produits à notre disposition donne une gamme d'action dans laquelle il appartient à chacun de trouver la note adéquate au cas à traiter. C'est l'impression qui se dégage des discussions du Congrès de Strasbourg (juillet 1930).

Le choix d'une préparation bismuthique a été longuement envisagé. Il est regrettable qu'aucun des syphiligraphes présents à Strasbourg n'ait apporté les résultats d'une expérimentation personnelle et de longue durée des sels hydrosolubles. Seul, Marcel PINARD a relaté, comme nous l'avons vu, les effets thérapeutiques obtenus avec le cacodylate de bismuth « préparation encore récente et qui reste à étudier tout en se présentant de façon très encourageante (PAUTRIER) ».

La tendance générale a été résumée par le Professeur PETGES : trois ordres de préparations sont généralement employées : iodobismuthates, hydroxydes, liposolubles. Il n'est possible de donner la préférence à aucune. « Car il ne faut pas oublier qu'il y a le malade, des gens qui ne supportent pas l'iodobismuthate tolèrent l'hydroxyde ou au contraire un liposoluble (PETGES) ».

En somme, pas plus qu'il y a quelques années pour le mercure, aucune préséance n'est établie et chacun garde son libre arbitre, basé avant tout sur ses constatations et ses statistiques personnelles, la forme clinique de l'affection et la tolérance locale et générale du malade.

D'autre part, si quelques syphiligraphes (EMERY, SCHWARTZ) n'emploient à l'heure actuelle que le bismuth comme seul traitement de la syphilis et de toutes ses formes, la majorité use de toutes les armes thérapeutiques à sa disposition : arsenic, bismuth, mercure, ioduré et les utilise, soit séparément, soit en association sous forme de cures pluri-médicamenteuses.

L'association la plus employée est celle qui unit l'arsenic intraveineux et le bismuth intramusculaire. Pour la majorité des syphiligraphes, cette union est le traitement d'assaut type de l'avarie. Elle peut être réalisée sous forme de cure alternée : la série des piqûres intramusculaires suivant ordinairement celle des intraveineuses ou bien sous forme de cure combinée, le malade recevant dans un même laps de temps, les deux médicaments à la fois.

C'est à cette dernière méthode que notre maître LACAPÈRE donne la préférence, il en a, à plusieurs reprises, expliqué les raisons et une expérience déjà longue n'a fait que les confirmer.

Il associe au novar intraveineux des injections intramusculaires de bismuth métal. La préparation choisie est une suspension de bismuth métal finement divisé, préparée par réduction du tartro bismuthate. Chaque ampoule de 2 cc., renferme 16 centigrammes de bismuth métal en suspension isotonique.

Ce mode médicamenteux présente les avantages suivants :

L'injection est, dans la grande majorité des cas, indolore, la teneur métallique est élevée et son activité remarquable (GALLIOT), l'élimination est rapide, Etudiant l'élimination de diverses préparations bismuthiques, MAGIMEL PELONNIER donne les résultats comparatifs suivants :

Après une seule piqûre

Après injection de 0 gr. 20 de Bismuth métal en suspension.	Après injection de 0 gr. 16 de Bismuth métal sous forme d'Hydroxyde en suspension huileuse.
Apparition :	
à la 11 ^e heure.. 0 mmgr. 004	à la 21 ^e heure .. . 0 mmgr. 002
Total éliminé :	
1 ^{er} jour..... 1 mmgr. 81	 0 — 007
2 ^e jour..... 3 — 75	 0 — 210
4 ^e jour..... 0 — 57	 0 — 303
5 ^e jour..... 0 — 19	
6 ^e jour..... 0 — 11	
7 ^e jour.....	 0 — 191

Après une série de piqûres

1 ^o de 12 injections bihebdomadaires de Bismuth métal en suspension aqueuse, totalisant 2 gr. 40 de Bismuth métal.		2 ^o de 14 injections d'Hydroxyde de Bismuth huileux, totalisant 2 gr. 50 de bismuth métal.	
7 ^e jour après la fin de la série..		2 mmgr.	91
9 ^e jour	5 mmgr. 18	2	— 33
12 ^e jour	4 mmgr. 24		
16 ^e jour		0	— 67
20 ^e jour	0 mmgr. 99		
31 ^e jour		0	— 0102
36 ^e jour	0 mmgr. 0037		
40 ^e jour ...	présence (non dosé)		
54 ^e jour		0	—
61 ^e jour	0 —		

De la lecture de ces tables, on peut conclure que l'élimination du bismuth métal en suspension est beaucoup plus précoce et atteint un taux beaucoup plus élevé; en moyenne voisin du double du taux d'élimination de l'hydroxyde.

L'imprégnation de l'organisme est donc beaucoup plus rapide et plus intense, l'effet thérapeutique immédiat beaucoup plus marqué.

Avec une résorption aussi rapide et aussi intense, la rétention est minime et on ne peut guère parler ici de dépôt bismuthique. Comme on peut le constater aux rayons X, on ne trouve pas, après injection de bismuth métal en suspension, de grosses ombres limitées au point d'injection, comme on en constate après administration d'insolubles huileux. Tout au contraire, le métal s'étale sur toute l'étendue de la fesse, sous forme de fines traînées à grains diffus ou « d'une ombre grisaille peu nette » (MAGIMEL PELONNIER) et cet étalement sur une grande surface d'absorption explique la résorption du produit. D'ailleurs, comme nous l'avons vu, tout sel injecté semble donner lieu au sein des tissus à une libération de métal qui apparaît, en l'état actuel de nos connaissances, comme un stade constant de la résorption du bismuth; résorption qui peut se faire soit par formation d'albuminates, soit par englobement leucocytaire et MAGIMEL PELONNIER a pu constater la présence de grains métalliques dans les ganglions de la chaîne iliaque interne.

Le bismuth métal en suspension, produit insoluble, s'élimine comme un soluble, donne lieu à une rétention modérée et appelée à être résorbée. A notre connaissance du moins, aucun abcès n'a été relevé au passif de ces préparations.

Préparations qui n'exposent pas au danger des injections de sels de bismuth en suspension aqueuse et leur emploi n'a jamais été suivi de ces accidents immédiatement graves et angoissants dont CIVATTE a rapporté deux cas.

Nous ne retrouvons pas ici les inconvénients locaux de l'huile. En particulier, pas d'embolies fessières, le produit injecté étant composé de particules métalliques finement divisées, stables, non caustiques dans un excipient aqueux.

Dans la cure combinée arséno-bismuthique, le bismuth sous cette forme est associé de la manière suivante au novarsenobenzol.

	Centigrammes bismuth-métal
1 ^{er} jour, 15 cgr. 914.....	+ 16
3 ^e jour, 30 —	+ 16
7 ^e jour, 45 —	+ 16
10 ^e jour	16
14 ^e jour, 60 —	+ 16
18 ^e jour	16
21 ^e jour, 75 —	+ 16
25 ^e jour	16
28 ^e jour, 90 —	+ 16
31 ^e jour	16
35 ^e jour, 90 —	+ 16
39 ^e jour	16
42 ^e jour, 90 —	+ 16
45 ^e jour	16
49 ^e jour, 90 —	+ 16
52 ^e jour	16
56 ^e jour, 90 —	+ 16

Evidemment, ce tableau ne vaut que par sa clarté, il importe avant tout de suivre attentivement le malade, ses réactions générales et celles de ses émonctoires et suivant la tolérance, on sera parfois amené à ne pas pratiquer injection intraveineuse et intramusculaire le même jour et à les décaler de 24 à 48 heures.

Après une cure combinée de ce genre, le BORDET-WASSERMANN est ordinairement négativé. Une cure de consolidation identique est faite après un mois de repos.

Si le malade est arséno résistant, intolérant ou récidivant, et dans ces cas réside l'indication majeure du traitement bismuthique isolé, on fait trois injections de bismuth en suspension ou deux injections de huit centigrammes de bismuth oléosoluble par semaine.

Dans les syphilis malignes précoces ou tardives, les syphi-

lis d'emblée graves il y a avantage, si la tolérance locale et générale est bonne, à faire des injections de bismuth liposoluble à raison de 8 centigrammes deux fois par semaine pour totaliser dix huit injections par série; ou, dans les cas particulièrement urgents du bismuth colloïdal intraveineux à raison de trois injections rapidement croissantes par semaine.

Dans les syphilis chroniques rebelles, il faut user de toutes les armes thérapeutiques, arsenic, bismuth, mercure et alterner les médicaments et les séries en suivant les modifications sérologiques, en vérifiant l'état des émonctoires, en tenant compte de la localisation des lésions.

Dans le traitement d'entretien, sans signes de localisation, avec réactions sérologiques négatives, le bismuth métal en suspension paraît indiqué, par contre si l'on constate des localisations nerveuses ou cardio-aortiques, mieux vaut alors user des iodobismuthates de quinine.

C'est dire que, de même que dans le traitement de la syphilis il ne faut sacrifier aucun médicament à un autre, user de toutes les armes thérapeutiques en les associant ou en les alternant, de même dans la bismuthothérapie on ne saurait avoir aucune idée à priori; il faut rester éclectique, faire au malade une thérapeutique active et appropriée, bien tolérée au point de vue général et local: condition essentielle de la continuation régulière de la cure et par conséquent de ses effets.

DEUXIÈME PARTIE

SOUFRE ET BISMUTH

HISTORIQUE DE L'ASSOCIATION SULFO-BISMUTHIQUE

Grâce aux améliorations apportées dans la fabrication des produits, à l'évaluation encore approximative des doses utiles, à leur répartition plus rationnelle, la thérapeutique bismuthique est une des médications antisypilitiques qui expose le moins à des accidents et ceci explique, eu égard d'un autre côté à la valeur spirillicide de ce métal, la place que le bismuth, dernier venu, a pris dans l'arsenal antitreponémique.

Cependant les injections de ce métal ou de ses sels exposent à des accidents locaux dont nous avons vu l'importance et à des accidents généraux, tous accidents qu'il est impossible de prévoir. Tel malade supportera les doses habituelles sans incident, les éliminera régulièrement et complètement alors que tel autre syphilitique, à l'organisme aussi sain, aux émonctoires aussi parfaits, à la dentition en aussi bon état, présentera de la grippe bismuthique, fera de la stomatite, éliminera incomplètement les doses injectées, accumulera des réserves, deviendra porteur de nodosités douloureuses ou de myosite scléreuse.

Que peut-on faire pour pallier à ces accidents, les prévenir ou les guérir? Dans l'ensemble, ils rappellent, avec une intensité moindre toutefois, ceux que déclanchait le mercure, alors qu'il était à peu près seul à être utilisé contre les diverses manifestations de la vérole. Cette analogie invitait les cliniciens à opposer à des accidents similaires une thérapeutique qui avait déjà donné sa mesure. Or, le soufre avait déjà été mis en action avec succès contre l'hydrargyrisme et une expérience de longue durée avait sanctionné sa valeur. On s'était rendu compte que les eaux sulfureuses aidaient et augmentaient considérablement l'élimination urinaire du mercure. Sous leur influence, les reliquats mercuriels étaient solu-

bilisés et évacués, l'organisme désintoxiqué. Les stomatites étaient rapidement jugulées, les liserés gingivaux disparaissaient. L'association du mercure et des eaux minérales permet-fait d'intensifier les cures hydragyriques dans la proportion du simple au double, voire au triple et cela sans danger pour les reins.

Enfin, le soufre ainsi absorbé joignait à ces effets, indirects pour ainsi dire, ses propres vertus. La réminéralisation sulfurée de l'organisme entraînait une action tonique et re-constituante, elle améliorait le jeu des émonctoires gastro-intestinal, rénal et hépatique, elle stimulait l'hématose et luttait heureusement contre l'anémie de constatation banale chez les syphilitiques.

On voit donc l'étendue du bénéfice que les malades traités par le mercure retiraient des cures hydro-minérales sulfureuses subies dans les diverses stations. Mais tout malade ne pouvant délibérément aller aux eaux, on avait songé alors à faire profiter les « mercurialisés » des avantages de la cure sulfurée en leur faisant ingérer des eaux minérales transportées (BERTHIER) ou du soufre colloïdal (MAILLARD et BOUYEYRON). En 1915-1916, LOEPFER et VAHRAM avaient introduit dans la thérapeutique les injections de soufre-mercure colloïdal. D'autres auteurs, à la suite des travaux de RAVAUT sur l'hyposulfite de soude, avaient songé à utiliser ce produit per os ou par voie intraveineuse pour prévenir ou guérir les divers accidents de l'hydragyrisme.

Plus près de nous, HILLE, étudiant l'action du sulfure de mercure colloïdal, a constaté qu'il joignait à une tolérance remarquable des propriétés antisiphilitiques supérieures à celles des préparations mercurielles classiques et il a pu obtenir des négativations sérologiques chez des spécifiques dont le WASSERMANN avait jusqu'alors résisté à tout assaut thérapeutique.

Contre les accidents analogues du « bismuthisme » il était logique d'instituer la même thérapeutique et d'utiliser le soufre. Appliquant au bismuth ce qui avait été institué pour le mercure, les médecins des villes d'eaux sulfureuses ont vu leurs recherches confirmer leur attente.

C'est ainsi que Pierre SALLES à Luchon, a constaté la guérison rapide de stomatites bismuthiques sous l'effet de la seule absorption des eaux de l'endroit et a pu, chez ces mêmes malades, intensifier dans la suite la cure médicamenteuse. Il

rapporte en particulier l'observation d'un homme de 53 ans, dont la syphilis jusqu'alors ignorée avait été découverte à l'occasion de céphalées, de « lourdeur des jambes » et confirmée par les réactions sérologiques complètement positives. Les malade avait été soumis par son médecin traitant à une série de 12 injections de 3 cc. d'iodobismuthate de quinine. Dans l'ensemble, la médication avait été très bien supportée; toutefois, à la septième injection, un liseré bismuthique était apparu. Deux mois après la fin de cette série, le malade vint à Luchon. Là, en même temps qu'il suivait sa cure hydro-minérale, il reçut 12 injections intramusculaires d'iodobismuthate de quinine en 21 jours et supporta, sans aucun phénomène d'intoxication, sans apparition de liseré, cette cure intensive.

BOUTELLIER relate le cas de deux malades porteurs de liserés bismuthiques datant de trois semaines et de un mois; liserés disparus à la suite d'une cure sulfosaline d'Uriage.

Des résultats analogues furent notés par FLURIN à Cauterets, par BLANC à Aix-les-Bains, PELON à Luchon et par tous les médecins de stations sulfureuses. Des traitements bismuthiques jusque-là mal tolérés (gripes, stomatites) purent être suivis dans toute leur rigueur grâce aux bains et à l'ingestion d'eaux sulfosalines.

Cette heureuse influence des cures hydro-minérales chez les syphilitiques a été exposée à la Société d'hydrologie et de climatologie médicales de Paris (18 mars 1925) dans le rapport de Louis BLANC, FLURIN, HEITZ, PIERRET et SALLES et par FLURIN et Jean HEITZ au Congrès de Lisbonne (octobre 1930).

Le professeur GUGEROT, au Congrès de la Presse Thermale et Climatique (1^{er} juillet 1929) résumait ainsi les avantages que l'on devait attendre de l'association sulfo-bismuthique. « Dans la bismuthothérapie, le soufre rendra les mêmes services que dans l'hydrargyrothérapie : atteindre des doses plus fortes, prolonger les cures, éviter l'intolérance, désaturer l'organisme, diminuer et traiter les accidents ».

En même temps que les médecins des stations hydro-minérales sulfurées utilisaient l'effet des eaux contre le « bismuthisme », d'autres auteurs associaient au traitement sulfuré le soufre per os.

Dès les premiers essais de la médication bismuthique chez l'homme, Louis FOURNIER et GUENOT firent absorber aux

syphilitiques traités par le Trépol ou le Quinby des pastilles soufrées.

En 1924, AZOULAY utilisa dans le traitement de la « stomatite moyenne généralisée », pour favoriser l'élimination du bismuth sous forme de composé sulfuré, les cachets suivants : soufre lavé 0,25; Rhubarbe pulvérisée, 0,50. Trois cachets par jour.

En 1928, GALLIOT signalait à la Société de Médecine de Paris qu'il avait soumis deux malades commençant à présenter une tuméfaction douloureuse de la fesse à la thérapeutique soufrée : 60 à 80 centigrammes de soufre colloïdal per os et par jour. Les accidents s'étaient amendés et l'opération avait ainsi été évitée. Il y avait donc intérêt à essayer la médication soufrée pour hâter la résorption des abcès aseptiques profonds avant que de livrer les malades au chirurgien.

LEGRAND, à cette même séance, dit avoir obtenu de bons résultats dans des cas analogues grâce aux bains sulfurés donnés tous les deux jours pendant dix jours, et il précise en 1928, devant la même Société, les indications du traitement sulfuré dans la bismuthothérapie. Chez les malades en traitement d'entretien, il donne du soufre colloïdal par voie stomacale, huit jours avant, pendant et quinze jours après le traitement. Grâce à quoi, il n'a jamais vu de liseré, ni constaté d'accidents locaux; la tolérance musculaire est parfaite, les tissus restent souples et la pression aux points d'injection ne révèle aucune sensibilité. Chez les malades aigus, ayant besoin d'un traitement intensif et de longue durée, LEGRAND ordonne 24 heures et 48 heures après chaque injection un bain sulfureux et fait absorber, en deux ou trois fois, 60 centigrammes de soufre colloïdal. Si les doses de bismuth administrées sont élevées, un léger liseré gingival bleuâtre peut se montrer; il suffit pour le faire disparaître d'augmenter la dose de soufre, grâce à quoi le traitement peut être poursuivi sans encombre.

Pour LEGRAND, il ne faudrait pas mener de pair traitement bismuthique et cure hydro-thermale. « Les eaux sulfureuses ne doivent intervenir que pour dissoudre, mobiliser et éliminer les substances médicamenteuses introduites dans l'organisme, le désintoxiquer et lui rendre son équilibre normal ».

Le professeur GOUGEROT (*Journal des Praticiens*, 13 avril 1929), conseille le soufre et les sulfureux comme médication auxiliaire de la syphilis. Ils favorisent l'absorption et l'élimination du mercure et du bismuth « et l'on a eu tort de les abandonner ». On doit les utiliser quand il y a intérêt à donner

de fortes doses dans les cas graves ou quand il faut aider l'élimination « chez les malades fragiles et notamment les rénaux ». Il signale toutefois des contre-indications : poussées congestives, eczéma, entérite; il invite à un contrôle minutieux de la médication sulfurée chez les malades disposant de réserves métalliques, réserves qu'il faudra vérifier par la radiographie, car leur solubilisation rapide peut amener des accidents de résorption toxique. Le Professeur GOUGEROT précise, d'autre part, la façon de prescrire le soufre : eaux minérales (Uriage, Luchon, Cauterets, Challes, etc.), ou pilules contenant cinquante centigrammes de soufre précipité lavé et 10 centigrammes d'extrait de Ratanhia.

Divers syphiligraphes ont songé à utiliser les effets de l'association sulfo-bismuthique en réunissant les deux corps dans une même préparation injectable. Le Professeur PAUTRIER, en 1923, signala les excellents résultats consécutifs à l'injection de tartro-bismuthate en milieu soufré. Les ampoules de 2 cc. contenaient 5 centigrammes de bismuth métal. On en injectait une tous les trois ou quatre jours jusqu'à totaliser 3 grammes de médicament. Certains malades supportaient même une dose de 4 grammes à 4 grammes 20 répartie sur deux mois sans que le moindre incident vienne légitimer l'interruption du traitement. L'action thérapeutique était remarquable tant sur les accidents primaires, secondaires ou tertiaires que sur les réactions sérologiques qui étaient rapidement et heureusement influencées. Cependant les injections intramusculaires déterminaient quelques accidents : douleurs au niveau de la fesse que l'on pouvait à peu près complètement éviter en poussant l'injection très lentement, et par ailleurs, le liseré bismuthique était de constatation fréquente chez les malades dont la dentition laissait à désirer. Une ascension thermique à 38°, 38°4, une albuminurie transitoire ont pu faire leur apparition momentanée, dans deux cas, en cours de traitement.

GSCHWIND, GOUIN et LEGAT confirmèrent les résultats du Professeur PAUTRIER. Ce nouveau produit, disent-ils, leur a donné « d'excellents résultats et causé, par sa rapidité d'action sur les syphilides humides, les mêmes surprises que le 606 à son apparition ».

En 1928, le Professeur GOUGEROT préconise l'utilisation d'un hydroxyde de bismuth additionné de soufre chez les scléreux, les malades âgés à émonctoires touchés, car, dit-il, le soufre favorise l'élimination du bismuth, agit comme tonique

et joue le rôle de « mordant » chez les malades qui ne réagissent plus ou réagissent mal.

GALLIOT, a également essayé en 1925 un hydroxyde en milieu soufré. Dès les premières injections, il a vu apparaître des phénomènes grippaux et des liserés gingivaux. Ces accidents étant survenus chez tous les malades soumis à ce traitement, GALLIOT pense que l'adjonction du soufre au bismuth, dans une même ampoule, favorise une assimilation trop rapide du métal et il a abandonné ce mode d'association médicamenteuse.

A la Réunion Dermatologique de Strasbourg (juin 1930), Louis BORY expose et critique les différents modes d'association sulfo-bismuthique. Mettant à part les eaux minérales absorbées au griffon qui ne peuvent être prises sur place que durant quelques mois de l'année, il tente de hiérarchiser l'efficacité des divers adjuvants sulfureux. A son avis, le soufre colloïdal per os n'apporte qu'une forme de soufre précipité et détermine fréquemment des troubles intestinaux. Les formes de soufre injectable, peu pratiques, compliquent le traitement et ont à leur passif des réactions fébriles. Par contre, les eaux minérales transportées « sont au fond la meilleure manière de donner le soufre aux intolérants bismuthiques ». Leur activité manifeste démontre que l'organisme ne demande pas de gros apports soufrés. Cependant les eaux ont contre elles leur odeur et leur goût désagréable. Aussi BORY leur a-t-il substitué la glycérine soufrée. Il utilise la formule et la posologie suivantes :

Soufre précipité ou lavé 0,20

Glycérine neutre à 30° 100

Bouillir trois minutes. Filtrer chaud et recueillir dans :

Eau distillée 50

Une cuillerée à soupe à chaque repas.

Une autre façon de donner le soufre est de l'adjoindre sous forme d'huile soufrée aux huiles bismuthées couramment employées. BORY mélange 2 à 5 cc. d'huile soufrée à un demi pour 100 au contenu d'une ampoule de bismuth liposoluble. « La fièvre est aussi intense qu'il est désirable, mais la douleur locale est fort atténuée ». C'est donc là un moyen de réaliser la pyréthothérapie. Si l'on veut utiliser le soufre à titre anti-toxique seulement, on peut ajouter un quart de cc. d'une solution soufrée à un demi ou même un quart pour 100 à un centicube de bismuth liposoluble. Dans ces conditions

« la douleur est nulle et le mouvement fébrile exceptionnel ».

Autre façon pour BORY d'administrer le soufre : les barégines. Leur soufre retiré des eaux par les sulfuraires (algues et bactéries) apporte à l'organisme un soufre vivant, un soufre « métabolique ». Mais il est à remarquer que dans les barégines, le soufre est associé à la silice, au fer et de ce fait, les barégines, en même temps qu'elles sulfurisent le malade, le reminéralisent. Et ainsi leur indication se trouve accrue chez les syphilitiques qui ont tous besoin d'apports minéraux.

On voit donc l'étendue des résultats que donne la mise en œuvre de la thérapeutique soufrée contre les différents incidents ou accidents de la bismuthothérapie; ainsi que les différents moyens d'apporter le soufre dans l'organisme. Un seul mode d'administration du soufre paraît, à l'heure actuelle, présenter des inconvénients. C'est la réunion dans un même produit injectable du soufre et du bismuth. Car, ainsi injecté, le soufre peut déterminer des douleurs locales et des élévations thermiques et surtout entraîner une assimilation trop rapide du bismuth d'où accidents d'intoxication et en particulier des stomatites.

Aussi, dans les observations que nous relatons, n'a été utilisé que du soufre par ingestion, ou du soufre par injection distincte de l'injection du sel bismuthique.

Ayant été amené, à maintes reprises, à rechercher ou à doser le bismuth éliminé par les urines, nous exposerons maintenant la technique que nous avons suivie.

RECHERCHE ET DOSAGE DU BISMUTH

Nous avons utilisé, suivant la méthode de LÉGER-AUBRY-LAPORTE, un réactif à base de sulfate de quinine et d'iodure de potassium qui donne lieu, en présence des solutions bismuthiques, à la formation d'iodobismuthate de quinine de coloration rouge orangé.

Les quantités de bismuth trouvées étant, dans la règle, trop faibles, nous n'avons utilisé que rarement la méthode de LAPORTE qui dissout le précipité dans l'acétone.

Nous avons préparé en définitive le réactif suivant les modifications apportés par FABRÈGUE et BRESSIER. La formule est la suivante :

Sulfate de quinine.....	1 gramme
Acide acétique.....	XX gouttes
Eau distillée, qs. pour.....	10 centicubes

Ajouter une solution aqueuse de :

Iodure de potassium.....	2 grammes
Compléter avec eau distillée, qs.	pour 100

DOSAGE DU BISMUTH. — Pour ce, nous avons eu recours au procédé colorimétrique et avons comparé les colorations que nous obtenions à celles d'une gamme établie de la manière suivante :

Préparation de la gamme. — A partir de l'oxyde de bismuth obtenu par calcination du sous-nitrate, nous avons préparé une solution aqueuse faiblement azotique titrant : 1 gr. de bismuth pour 1.000. 1 centicube de cette solution contient donc 1 milligramme de bismuth.

Nous avons dilué cette solution au $\frac{1}{10}$: 1 centicube = $\frac{1}{10}$ mmgr. de bismuth.

Nous avons dilué cette solution au $\frac{1}{100}$: 1 centicube = $\frac{1}{100}$ mmgr. de bismuth.

Prendre ensuite une série de 10 tubes en verre blanc, bien calibrés et de même section et mesurer exactement à la pipette des volumes croissants de solution bismuthique de manière que :

Le premier tube renferme $\frac{1}{100}$ mmgr. de bismuth.

Le dixième tube renferme $\frac{1}{10}$ mmgr. de bismuth.

Si la quantité trouvée est supérieure au $\frac{1}{10}$ mmgr., faire la gamme de $\frac{1}{10}$ à 1 mmgr.

Compléter à 10 centicubes avec de l'eau distillée, puis ajouter dans chaque tube 2 centicubes de réactif.

Opérer de même sur le liquide à doser :

10 centicubes de liqueur + 2 centicubes de réactif. Situer ce tube X sur la gamme et si sa coloration est intermédiaire à celle de deux notes de la gamme, pour une plus grande approximation, faire des dilutions intermédiaires.

En général on dose dans l'urine entre $\frac{1}{200}$ mmgr. et $\frac{2}{10}$ mmgr. de bismuth.

Si le précipité d'iodobismuthate de quinine est abondant, on a avantage à le dissoudre par addition de 10 centicubes d'acétone (LAPORTE).

N. B. — Parallèlement au réactif d'AUBRY, nous avons employé un réactif préparé de la manière suivante :

Iodure de potassium.....	2 grammes
Sulfate de Spartéine.....	1 gramme
Eau, qs. pour.....	100 grammes

réactif qui s'est montré d'une sensibilité au moins égale et qui donne avec le bismuth une coloration rougeâtre plus favorable au dosage colorimétrique de faibles teneurs en métal. D'autre part, ce réactif est dissous en milieu non aci-

dulé et sa conservation est excellente, au contraire du réactif AUBRY-LAPORTE. Ce dernier réactif en effet, peut devenir légèrement jaunâtre par libération d'iode et sa conversation peut être défectueuse par suite de la formation de tétraiodoquinine ou cristaux d'hérapath. D'autre part, cette coloration jaunâtre peut gêner et être une cause d'erreur pour la recherche et le dosage de faibles quantités de bismuth.

Evaluation des pertes dans la minéralisation sulfo-nitrique. — Par calcination de l'azotate de bismuth du Codex, nous avons obtenu de l'oxyde de bismuth à partir duquel nous avons fabriqué une solution titrée renfermant 1 gramme de bismuth par litre d'eau légèrement azotique.

D'autre part, nous avons prélevé 50 centicubes d'une urine renfermant trois grammes d'albumine par litre, nous avons ajouté à ces 50 centicubes, 5 centicubes de la solution au 1/1.000 de bismuth précédemment obtenue et 20 centicubes de mélange sulfo-nitrique.

Après évaporation et calcination, nous avons repris les cendres par 15 centicubes d'eau azotique. Sur ce volume de 15 cc., nous avons prélevé :

Une prise d'essai de 5 cc.; elle contenait donc $\frac{5 \text{ cc.}}{3} = 1 \text{ cc. } 66$ de solution de bismuth au 1/1000, soit 1 mmgr. 66 de bismuth.

Ces 5 cc. de la prise d'essai ont été mis dans un tube à essai (tube X). On complète à 10 cc. et on ajoute :

2 cc. de réactif + 10 cc. d'acétone.

Par ailleurs, nous avons établi la gamme comparative suivante :

Nous avons versé (à la micropipette) :

Dans un tube n° 1 :	1 cc.	de solution titrée, soit 1 mmgr de bismuth
— n° 2 :	1 cc. 66	— — — 1 — 66 —
— n° 3 :	2 cc.	— — — 2 — —

Ces tubes ont été complétés à 10 + 2 cc. de réactif + 10 cc. d'acétone.

Examen comparatif : La coloration du tube X nous est d'emblée apparue d'une intensité intermédiaire à celle des tubes 1 et 3 et nettement semblable à celle du tube 2.

Nous retrouvons donc colorimétriquement dans le tube X le 1 mmgr. 66 que nous y avons primitivement introduit.

Les pertes apparaissent nulles ou sensiblement nulles dans la minéralisation.

L'erreur de lecture reste seule en cause dans l'appréciation des résultats.

Deuxième vérification. — A 100 cc. d'urine de diabétique contenant 90 grammes de sucre par litre, nous avons ajouté $\frac{4}{10}$ mmgr. de bismuth.

Les cendres obtenues après évaporation et calcination ont été diluées dans 20 cc. d'eau azotique.

Nous avons prélevé 5 cc. de cette dilution. Ils renfermaient par conséquent $\frac{1}{10}$ de mmgr. de bismuth.

Comparée à une gamme, la coloration de ce tube nous est apparue très sensiblement égale (faiblement supérieure toutefois) à celle du tube étalon contenant $\frac{1}{10}$ mmgr. de bismuth.

RECHERCHE DU BISMUTH DANS L'URINE. — Prendre 100 cc. d'urine;

Ajouter 15 cc. de mélange sulfonitrique;

Introduire dans un matras de KJELDAHL pyrex;

Chauffer sur une toile métallique à ébullition ménagée;

Concentrer ainsi la liqueur en élevant peu à peu la température;

Chauffer ensuite à feu nu de façon à avoir une production ménagée de vapeurs blanches de SO_3 se condensant sur le col du ballon;

Continuer ainsi à chauffer jusqu'à ce que le liquide qui a bruni ou noirci se décolore ou devienne jaune pâle (une à deux heures);

Le résidu sirupeux est transvasé dans une capsule;

Rincer le ballon en trois fois avec 5 cc. d'eau chaque fois et verser dans la capsule;

Concentrer la solution obtenue par chauffage ménagé de la capsule;

Puis, calciner légèrement jusqu'à cessation de vapeurs blanches. (Il est, en effet, important d'avoir une liqueur très peu acide, pour éviter une libération d'iode qui donne une coloration jaune très gênante et constitue une cause d'erreur possible dans le dosage colorimétrique);

Reprendre en deux ou trois fois par 10 cc. d'eau chaude acidulée par l'acide acétique;

Prélever ces 10 cc.;

Ajouter 2 cc. de réactif;

Comparer à une gamme.

OBSERVATIONS

I. — SOUFRE ET RETENTION BISMUTHIQUE

Observation I

Gr... Joseph, 27 ans, mécanicien.

A présenté, il y a 4 ans, un chancre induré du sillon balano-préputial avec adénopathie inguinale bilatérale. Ultra positif. Reçoit alors 4 séries de Novarsénobenzol qu'il tolère parfaitement.

Dans la suite, le malade est mis au traitement bismuthique (hydroxyde). Il reçoit trois séries de 12 piqûres au cours de la deuxième année de traitement. Les séries sont ensuite espacées; le malade se fait traiter assez irrégulièrement. Au total, il a reçu environ 80 piqûres d'hydroxyde de bismuth.

Trois mois après la dernière série de piqûres, le malade vient consulter. Il ne présente aucun signe de spécificité, le Wassermann et le Hecht sont complètement négatifs. La palpation des muscles fessiers ne révèle aucune induration. La recherche du bismuth dans les urines répétée à quatre jours d'intervalle ne décèle aucune trace de ce métal. Par ailleurs, la radiographie met en évidence de gros dépôts surtout abondant dans le quadrant supéro-externe de la fesse gauche.

Le malade est mis au traitement sulfuré : vingt centigrammes de soufre colloïdal à chacun des deux principaux repas, dose que le malade absorbe pendant vingt jours consécutifs. Cinq jours après le début du traitement, le bismuth apparaît dans les urines qui en renferment de faibles traces. Au neuvième jour, la présence de métal est plus nettement individualisée, ainsi qu'au 13^e jour où le dosage est prati-

qué : 1 milligramme 45 par litre, environ. Durant toute la durée du traitement, les urines, examinées deux fois par semaine, contiennent du bismuth. Quatre, sept et onze jours après la fin de la cure soufrée, les urines renferment encore des traces de ce métal qui, dans la suite, disparaissent complètement. La recherche est négative à partir du quatorzième jours après cessation du traitement soufré.

Observation II

La... Fernand, 33 ans, chauffeur.

Plaques muqueuses et roséole discrète, chancre de la verge en voie de cicatrisation en juillet 1926. WASSERMANN et HECHT complètement positifs. Est alors traité par des cures combinées de novarséno benzol intraveineux et d'hydroxyde de bismuth intramusculaire. Chaque cure comprend douze piqûres de novar et autant d'injections de bismuth. Le malade reçoit quatre cures semblables.

A la fin de la première série, les lésions ont complètement disparu; le Wassermann et le Hecht sont complètement négatifs après la seconde.

Dans la suite, le malade continue régulièrement à se faire traiter, et après trois nouvelles cures combinées, il est mis au traitement bismuthique exclusif. La négativation de la sérologie, vérifiée à plusieurs reprises, se maintient parfaitement. Le malade reçoit au total une centaine de piqûres d'hydroxyde.

Quarante-cinq jours après la dernière injection intramusculaire, le malade, auquel nous avons demandé de venir consulter à cette date, n'élimine plus de bismuth par les urines. Des examens successifs, pratiqués à trois reprises, restent complètement négatifs à ce point de vue.

Comme le précédent, le malade est mis au traitement sulfuré : vingt centigrammes de soufre colloïdal à chacun des deux principaux repas. Durée du traitement : vingt jours.

Trois jours après le début du traitement, la recherche du bismuth dans les urines est complètement négative. Par contre, au sixième jour, le métal fait son apparition. Au dixième jour, un dosage est pratiqué : les urines renferment 0 milligramme, 6 de métal. Au dix-huitième jour, cette quantité a

légèrement augmenté. Au vingtième jour, le malade cesse le traitement soufré, les urines renferment encore du bismuth aux 25°, 29° et 35° jours. Par la suite, les examens pratiqués à quatre reprises restent négatifs.

N. B. — Ces deux malades étant traités au dispensaire, nous n'avons pu avoir à notre disposition, journellement, le volume total des urines émises dans les vingt-quatre heures, et n'avons pu, de ce fait, tenter d'établir une courbe d'élimination. Remarquons toutefois que dans les deux cas, le bismuth fait son apparition six jours environ après le début du traitement et continue à être éliminé quinze jours après sa cessation.

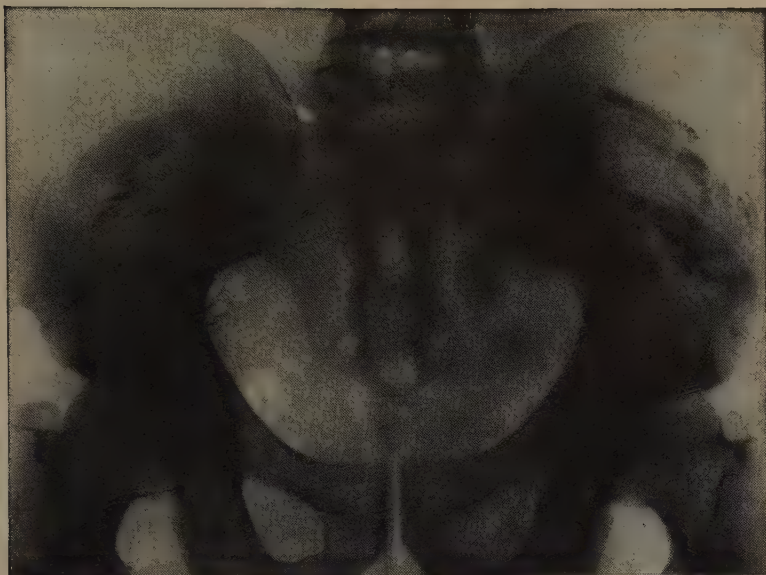
L'administration du soufre *per os* a été bien tolérée par le tube digestif. Pas d'accidents buccaux et la recherche de l'albumine dans les urines est toujours restée négative.

Observation III

Observation et radiographies communiquées par le Docteur GALLIOT. — Gr... Pierre, 45 ans.

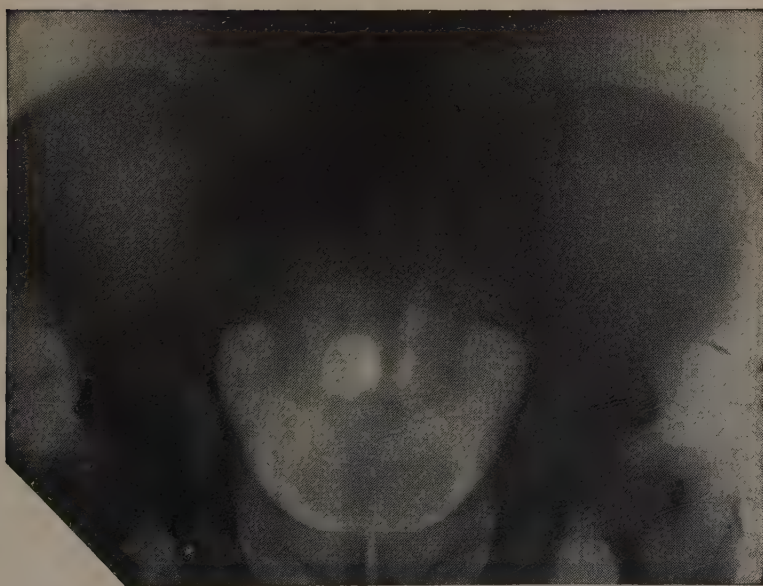
Syphilis en 1922 : Chancre induré du sillon balano-préputial. Adénopathie bilatérale. Début de roséole. WASSERMANN et HECHT totalement positifs. D'abord traité par des injections intraveineuses de novarsénobenzol, puis de cyanure de mercure qui font disparaître les accidents et négativent la sérologie. Par la suite, le malade reçoit des séries d'injections espacées de trois à six mois de bismuth insoluble : iodoquinat et hydroxyde (80 piqûres environ).

En juillet 1928, le malade se présente pour recevoir une nouvelle série de piqûres, mais il se plaint de souffrir au niveau des fesses. La palpation de ces régions montre qu'elles ont perdu leur souplesse normale et permet de sentir des noyaux indurés et dispersés, douloureux à la palpation. Un noyau plus important, du volume d'une grosse noix, siège dans le quadrant supéro-externe de la fesse droite. On décide alors de faire radiographier le malade et après lecture du cliché, on remet tout traitement à plus tard et on conseille une cure hydro-minérale sulfurée. Le malade se rend à Luchon en août 1928. Là, pendant vingt jours, balnéothérapie et inges-



Radio - L. Raoult-Deslongchamps

Avant traitement



Radio -L. Raoult-Deslongchamps

Après traitement (Cure hydro-minérale sulfureuse)

tion d'eau de l'endroit. Le malade est radiographié quinze jour après son retour (septembre 1928). Comme le montre le cliché, la rétention a considérablement diminué. Par ailleurs, l'induration des fesses a complètement disparu et l'on ne retrouve plus trace des noyaux constatés avant la cure hydro-minérale sulfurée.

II. — SOUFRE ET INTOLÉRANCE AU BISMUTH

Observation IV

Cl... Roger, 31 ans.

A eu un chancre induré du fourreau en avril 1930, avec adénopathie inguinale bilatérale et a reçu, de mai à juillet 1930, douze piqûres intraveineuses d'arsenic.

Il se montre arsénorésistant, car il revient le 17 juillet avec des plaques muqueuses buccales et génitales.

On le met alors au traitement mixte : Arsenic intraveineux et hydroxyde de bismuth intramusculaire. Du 26 juillet au 27 septembre 1930, le malade reçoit 16 piqûres d'arsenic et 16 d'hydroxyde. Tous les accidents disparaissent. Le 2 février 1931, WASSERMANN et HECHT négatifs.

Le malade est alors traité par le bismuth liposoluble et reçoit 4 cgrs. de bismuth métal par injection les 9, 16, 23 février et le 2 mars 1931. Le 2 mars, il se plaint de douleurs au niveau des gencives avec agacement des dents : ces phénomènes subjectifs apparaissent deux ou trois jours après l'injection.

A l'examen, on constate un liséré violacé, de un centimètre de large au niveau des canines supérieures et inférieures; des incisives et des grosses molaires inférieures.

On fait prendre alors au malade 40 centigrammes de soufre colloïdal par jour et un bain sulfureux le lendemain de chaque piqûre.

Le 9 mars, le malade reçoit la cinquième injection, l'agacement des dents a disparu, le liséré est en voie de régression.

Par la suite, sept piqûres sont encore pratiquées, le malade continuant sans incident le traitement sulfuré.

La fin de la série a été remarquablement bien tolérée, le liséré a presque totalement disparu, il ne subsiste qu'un dépôt métallique minime au niveau des deux canines inférieures.

Observation V

Fe... Louise, 47 ans.

Traitée en 1913 à Lariboisière pour un iritis. Vient consulter en 1920 pour des céphalées tenaces.

WASSERMANN H6. Reçoit 28 piqûres d'huile grise qui négativent la sérologie.

En mai 1923, la malade est soumise au traitement bismuthique et reçoit jusqu'en 1931 sept séries d'hydroxyde de bismuth.

La malade est examinée en février 1931, on ne note aucun signe de syphilis. La sérologie est négative. La dernière série de traitement remontant à sept mois, on décide d'injecter à la malade une nouvelle série d'hydroxyde. A la deuxième piqûre, la malade se plaint d'une légère asthénie avec agacement des dents et salivation abondante; tous signes qu'elle dit, d'ailleurs, avoir présentés au début des trois dernières séries qu'elle a précédemment reçues et qui auraient persisté pendant toute la durée du traitement.

L'examen de la bouche montre une poussée de gingivite douloureuse sans apparition de liséré. La palpation des muscles fessiers révèle qu'ils sont légèrement indurés sur toute leur étendue.

Mise au traitement soufré colloïdal, la malade voit les symptômes subjectifs s'estomper rapidement. Bien que le traitement bismuthique soit continué jusqu'à totaliser 12 piqûres, la poussée de gingivite cesse, en huit jours, en même temps que l'asthénie disparaît. A la fin du traitement, l'induration des muscles fessiers est en voie de régression.

Observation VI

L..., Thérèse, 37 ans.

Syphilis secondaire en 1924. A reçu, dans le courant de l'année 1924, une série de novar, puis une série de 12 piqûres d'hydroxyde de bismuth.

Dans la suite, traitement irrégulier : deux séries de novar en 1926, deux séries de bismuth métal en 1928, une série de douze piqûres de bismuth oléosoluble en 1930.

Revient consulter au début de 1931, en se plaignant de céphalées. WASSERMANN Ho.

On décide alors de faire à la malade un traitement de bismuth liposoluble, à raison de deux piqûres de quatre centigrammes de bismuth métal par semaine.

Les quatre premières injections sont bien tolérées au point de vue local et général. Le lendemain de la cinquième injection, la malade constate une élévation thermique à 38°3 en même temps qu'apparaissent des douleurs à la mastication occupant toute l'étendue des maxillaires et gênant considérablement l'alimentation.

A l'examen, pas de liséré, mais les gencives sont légèrement tuméfiées, rouges et douloureuses à la palpation. Malgré ces symptômes d'alarme, on pratique la sixième injection d'oléosoluble et on met aussitôt la malade au traitement sulfuré : 20 centigrammes de soufre colloïdal aux deux principaux repas. Dès lors, les injections de bismuth ne donnent lieu à aucun incident : plus d'élévation thermique, la douleur dentaire s'atténue rapidement après quatre jours de thérapeutique soufrée, les gencives ont repris leur aspect normal au bout de huit jours. La malade termine ainsi dans d'excellentes conditions sa série de douze piqûres. L'ingestion de soufre n'a déterminé aucun accident.

III. — SOUFRE ET STOMATITE BISMUTHIQUE

Observation VII

Communiquée par le Docteur SEZARY, que nous remercions tout spécialement de son obligeance. — Ba... Henriette, 54 ans, femme de ménage.

La syphilis de cette malade, jusque-là ignorée, se révèle en janvier 1931 par l'apparition d'une gomme sur le tiers antérieur du palais. Perforation consécutive. WASSERMANN négatif. Dentition en bon état. On conseille un traitement à l'hydroxyde de bismuth (muthanol) à raison de deux piqûres par semaine. Ne pouvant se rendre à l'hôpital Saint-Louis, la malade reçoit ses piqûres dans un dispensaire de banlieue.

A la 5^e piqûre, le traitement jusque-là très bien supporté amène des douleurs à la mastication. Deux jours après la cinquième piqûre, apparaît de la dysphagie tandis que la langue et les gencives commencent à se tuméfier et qu'un œdème des joues se développe. La malade semblait avoir, dit-elle, une « fluxion », elle n'a pu venir consulter que quatre jours après le début des accidents. L'examen pratiqué à ce moment montre un gonflement accentué des deux joues. L'ouverture de la bouche, difficile et pénible, permet de percevoir une odeur extrêmement fétide. Toute la muqueuse buccale est d'un rouge vineux. Au bord alvéolaire des gencives se dessine un large liséré ardoisé. A l'union des gencives et des dents se trouvent des débris grisâtres, sphacéliques. On note une ulcération étendue au niveau de la canine supérieure droite. La muqueuse jugale est ulcérée sur trois centimètres de diamètre environ en regard des dernières molaires droites, le bord de cette ulcération est assez régulier, un peu cyclique, entouré d'un liséré ardoisé très net. En son centre, l'ulcération est recouverte d'un enduit grisâtre. Pas d'adénopathie. Ces lésions buccales entraînent des douleurs vives, la malade ne s'est pas alimentée pendant quatre jours. Température normale. Les urines ne renferment ni albumine ni sucre. On prescrit des gargarismes au Dakin, on pratique des attouchements au novar et l'on fait à la malade une injection intraveineuse de dix centimètres cubes d'hyposulfite de soude à 20 % (24 février).

Le 26 février, l'amélioration est manifeste, le trismus a cédé, la malade peut reprendre son alimentation. Le gonflement des joues a disparu, la congestion de la muqueuse s'atténue, les ulcérations détergées commencent à se réparer. On continue le traitement local (novar) et l'on fait une injection de 10 centimètres cubes d'hyposulfite intraveineuse à 20 % tous les deux jours : soit sept injections du 24 février au 9 mars.

Le 10 mars, la malade sort complètement guérie de sa

stomatite, tandis que la gomme palatine, nettement améliorée, commence sa réparation muqueuse.

Observation VIII

Du... Jeanne, 42 ans.

Spécificité ancienne remontant à une quinzaine d'années, découverte à la suite de céphalées rebelles. Traitée d'abord par injections intraveineuses de cyanure et iode *per os*. La malade se fait traiter très irrégulièrement. En novembre 1930, elle consulte un médecin pour troubles de la marche (les réflexes sont légèrement diminués, souffle diastolique au foyer aortique WASSERMANN et HECHT H.6 H.4 et on conseille à la malade une série de douze piqûres d'iodobismuthate de quinine à raison de trois par semaine pour « rattraper le temps perdu ».

Les cinq premières piqûres sont bien supportées au point de vue local et général. Quatorze heures après la sixième piqûre, la malade aurait ressenti une légère sensation de froid avec quelques petits frissons et eu une selle pâteuse et non sanglante. C'est vingt-quatre heures après cette sixième piqûre que nous sommes amené à voir la malade. Elle se plaint de douleurs vagues dans le côté droit de l'abdomen et au niveau de la fesse droite, dans laquelle ont été faites les 2^e, 4^e et 6^e piqûres. La mastication est pénible et s'accompagne de sensation « de dents en caoutchouc ».

L'examen permet de sentir un cœcum gargouillant, rempli de gaz. La fesse droite est tendue, douloureuse à la palpation, les téguments qui la recouvrent sont le siège d'une légère rougeur. L'examen de la bouche montre un liseré bleuâtre, discret, surtout marqué au niveau des deux dernières molaires droites que la carie a transformées en véritables chicots. Ni température, ni albumine dans les urines. Tension artérielle au Vaquez 16-10.

Le lendemain, la stomatite se confirme, une ulcération apparaît au niveau de la dernière molaire droite et s'accompagne d'une légère fétidité de l'haleine. 40 grammes d'huile de ricin ont amené une selle pénible avec douleurs anales. La malade accuse des douleurs lombaires sans caractère précis. La recherche de l'albumine dans les urines demeure

toujours négative. La malade est mise au régime lacté, on prescrit des lavages de bouche au borate de soude et quarante centigrammes de soufre colloïdal sont pris en deux fois dans la journée.

Après deux jours de ce traitement, l'amélioration est manifeste, l'ulcération gingivale ne manifeste aucune tendance à l'extension et évolue au contraire vers la cicatrisation, les douleurs lombaires ont disparu, la malade a une selle quotidienne sans caractères spéciaux. Pas de douleurs spontanées ou provoquées au niveau de la fesse.

Après quatre jours de traitement, la cicatrisation de l'ulcération est obtenue, le liséré persiste, les dents restent légèrement douloureuses. Pas d'albumine dans les urines. Au bout de huit jours, le liséré a disparu, l'état général est excellent. La malade cesse de prendre du soufre colloïdal. Et on consolide la guérison par l'absorption de six bouteilles d'eau de Challes prises en un mois.

La malade est revue six semaines après le début des accidents. La guérison est complète.

Observation IX

Gu. Louise, 46 ans.

Entre à Saint-Lazare le 27 novembre 1930. Atteinte de phtiriose de la tête et du corps. Métrite. Vaginite intense. Syphilis ancienne. Actuellement, pas d'accidents. BORDET-WASSERMANN Ho.

Du 4 décembre 1930 au 20 janvier 1931, la malade reçoit 9 piqûres d'arsenic intraveineux et huit piqûres de quatre centigrammes de bismuth oléosoluble. Au total 5 gr. 25 de ne o et 0 gr. 32 de bismuth métal.

Le traitement est bien supporté lorsque, cinq jours après la dernière piqûre d'oléosoluble, soit le 25 janvier 1931, apparaît une stomatite intense caractérisée par :

Un liséré bismuthique sans discontinuité, de un centimètre de largeur, surtout marqué à la face interne des gencives, de couleur rouge vineux;

Des ulcérations sanieuses et sanguinolentes au niveau des gencives des deux premières molaires inférieures droites

qui sont atteintes de carie et des incisives supérieures gauches;

Des plaques ardoisées sur la face interne des joues : une en regard de la première molaire supérieure droite, de la grandeur d'une pièce de un franc; deux en regard de la canine inférieure droite, juxtaposées, de cinq millimètres de diamètre, ulcérées et sanguinolentes en leur centre. Enfin, une plaque est située face à la dernière molaire droite, elle atteint la dimension d'une pièce de cinquante centimes. L'ensemble de la muqueuse buccale est congestionné, la salivation abondante, la mastication très douloureuse. Pas de température, pas d'albuminurie.

On cesse alors le traitement arsénobismuthique.

Le 26 et le 27 janvier 1931, les urines sont recueillies, elles ne renferment pas d'albumine, ne donnent pas de culot de centrifugation. On individualise la présence de bismuth que l'on dose (cf tableau) et on institue, à l'exclusion de tout autre, un traitement soufré intraveineux en utilisant des solutions injectables de soufre colloïdal.

JOURS	TRAITEMENT	Volume d'urine par 24 heures en centimètres cubes.	Poids de Bismuth éliminé par jour en mgr.
26 Janv. 1931	1/2 c.c. soufre i.v.	500	0,32
27 —	1 centicube	700	0,28
28 —	1 centicube	650	0,16
29 —		800	0,45
30 —	2 centicub. s	600	1,—
31 —		500	0,90
1 ^{er} Fév. 1931	2 centicubes	400	1 12
2 —		1.000	1,—
4 —	2 centicubes	1.850	0,61
6 —		1.400	1,68
7 —	2 centicubes	1 200	0,90
8 —		1.000	0,25
10 —	2 centicubes	900	0,45
12 —		800	0,32

La solution injectée contenait un taux de soufre colloïdal minime, 33 centièmes de milligrammes par centimètre cube. Malgré ce, les résultats cliniques ont été nets.

Le 30 janvier 1931, l'amélioration commence à se manifester. La fétidité de l'haleine a considérablement diminué, les ulcérations se détergent et perdent leur aspect sanieux. La salivation est moins abondante. La muqueuse buccale a perdu son aspect congestif. La dysphagie a cessé.

Le 2 janvier 1931, les ulcérations sont en voie de cica-

trisation. La fétidité de l'haleine a complètement disparu, il n'y a plus de sialorrhée. Les plaques ardoisées diminuent d'étendue, le liséré s'estompe. Le 7 janvier 1931, la cicatrisation des ulcérations est totale. Le liséré s'est presque complètement effacé, la plaque ardoisée située en regard de la première molaire droite a disparu, les autres sont en voie d'effacement, mais ne disparaîtront complètement que dix jours plus tard.

En somme, la période aiguë de cette stomatite a duré 10 jours. Et il faut tenir compte de son intensité et de l'absence de tout traitement local.

La médication soufrée intraveineuse a été, contre toute attente, remarquablement bien tolérée. Pas d'accidents immédiats au moment de l'injection, ni dans les heures qui ont suivi. Toutefois, le 30 janvier 1931, on a noté, douze heures après la piqûre, un crochet thermique de courte durée à 38°3.

Les urines ont été examinées systématiquement au laboratoire. Elles n'ont jamais renfermé d'albumine et leur centrifugation n'a jamais donné de culot.

Si l'on regarde le taux de bismuth éliminé par jour, on voit qu'il a considérablement augmenté à partir du 5^e jour de traitement, et que, quoique désarticulée, la courbe d'élimination atteint son maximum les 5^e, 6^e, 7^e, 8^e et 10^e jours.

Il nous est donc apparu qu'un des effets du traitement soufré était d'augmenter l'élimination urinaire du métal, et nous avons pu vérifier ce fait, bien connu d'ailleurs, au cours des observations suivantes poursuivies dans ce but.

IV. — SOUFRE ET ÉLIMINATION URINAIRE DU BISMUTH

Tout d'abord, nous avons étudié comparativement l'élimination urinaire après injection de bismuth liposoluble chez deux malades de Saint-Lazare. Chez l'une, nous avons injecté du soufre colloïdal par voie intramusculaire; chez l'autre, nous n'avons pas adjoint de thérapeutique soufrée. Chez ces deux malades, nous avons recueilli les urines et dosé

le bismuth éliminé pendant 24 heures. Voici nos observations :

Observation X

Ju... Odette, 25 ans.

Présente à son entrée une érosion suspecte de la face externe de la grande lèvre gauche. Amygdales hypertrophiées. WASSERMANN Ho.

N'a jamais été traitée pour syphilis.

Le 3 février 1931, on pratique une injection de 1 centimètre cube de bismuth liposoluble renfermant 4 centigrammes de bismuth métal. A partir de ce moment, les urines des 24 heures sont recueillies et on pratique le dosage du métal éliminé par jour. Voici les résultats que nous avons obtenus :

JOUR	Volume d'urine par 24 heures (en centicubes)	Poids de Bismuth éliminé par les urines par jour en mmgr.
1 ^{er} jour	750	0,75
2 ^e jour	600	0,69
3 ^e jour	700	1,61
5 ^e jour	1.000	0,80
6 ^e jour	900	0,70
7 ^e jour	850	0,40
au total.....		4,95

Observation XI

Go... Odette, 19 ans.

Présente à son entrée des papules miliaires acnéiformes du thorax et du dos. Adénopathie épithrochléenne et inguinale droite. Examen de la bouche négatif. N'a jamais reçu de traitement, n'aurait jamais présenté de signes de spécificité: WASSERMANN H. : - - - + HECHT = - + + +.

Reçoit, comme la malade précédente, une injection de 1 centimètre cube de bismuth liposoluble renfermant quatre centigrammes de bismuth métal et 1 centimètre cube de soufre colloïdal intra-musculaire. A partir de ce moment, les urines des 24 heures sont recueillies et on pratique le dosage

du métal éliminé par jour. La malade est mise en même temps au traitement soufré.

JOURS	TRAITEMENT	Volume d'urines par 24 heures en centimètres cubes.	Poids de métal éliminé par les urines en mmgr.
30 Janv. 1931	4 cgr. Bi-métal (liposo- lub) 1 c.c. soufre colloï- dal intramusculaire.		
1 ^{er} jour	2 c.c.	1 150	0,—
2 ^e jour	2 c.c.	1.000	0,48
3 ^e jour		1.200	0,90
5 ^e jour	2 c.c.	1.600	2,16
6 ^e jour		1 600	1,28
7 ^e jour		1.200	0,90
au total			5,72

Nous avons pu vérifier cette augmentation du débit métallique urinaire en injectant non un liposoluble, mais de l'iodobismuthate de quinine en suspension huileuse et en injectant à deux malades une même quantité de cette préparation renfermant 0,20 de bismuth métal.

Observation XII

La... Marie, 27 ans.

Entre pour métrite et vaginite. Ulcération circonférencielle du col. N'a jamais reçu de traitement antisypilitique. Pas de signes de spécificité. On injecte à la malade 20 centigrammes de bismuth sous forme de iodobismuthate de quinine en suspension huileuse. On recueille les urines des 24 heures et on dose le métal contenu dans les urines.

JOUR	Volume d'urine par 24 heures en centicubes.	Poids de Bismuth éliminé par les urines par jour en mmgr.
1 ^{er} jour	1.200	1,20
2 ^e jour	1.000	3,—
3 ^e jour	1.100	2,60
5 ^e jour	1.000	1,90
7 ^e jour	950	0,40
9 ^e jour	1.000	0,20
au total		9,30

Observation XIII

Du... Fernande.

Entre pour uréthrite et vaginite intense. Bartholinite droite. Aucun signe de spécificité. B.-W.=H.8 H.8.

On injecte à la malade 20 centigrammes de bismuth sous forme d'iodobismuthate de quinine en suspension huileuse et du soufre colloïdal par voie intramusculaire dans la fesse opposée.

A partir de ce moment, les urines sont recueillies; on pratique les dosages et on continue le traitement soufré.

JOURS	TRAITEMENT	Volume d'urine par 24 heures en centimètres cubes	Poids de métal éliminé par les urines en mmgr.
	20 gr. de Bismuth métal + 1 c.c soufre colloïdal intramusculaire.		
1 ^{er} jour	2 centicubes	900	0,125
2 ^e jour	2 centicubes	1.000	2,—
3 ^e jour		1 500	4,5
5 ^e jour	2 centicubes	1.500	2,4
7 ^e jour		1.600	1,6
9 ^e jour		1.150	1,725
au total.....			12,350

Nous pouvons donc conclure que chez les malades ayant reçu du bismuth la mise en œuvre du traitement soufré active l'élimination urinaire du métal. L'émonctoire rénal doit donc être surveillé au cours des cures sulfo-bismuthiques, mais dans aucun cas chez les malades que nous avons traités, nous n'avons constaté l'apparition d'albumine.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS COMMENT AGIT LE SOUFRE

I. — LE SOUFRE FAVORISE L'ÉLIMINATION DU BISMUTH

Il est établi par des expériences cliniques de longue date que le soufre aide l'élimination des métaux à poids atomique élevé (plomb) et les syphiligraphes utilisaient ce métalloïde pour aider l'organisme à assimiler et à excréter le mercure qui était alors, presque uniquement, le seul agent curatif de la syphilis.

D'autre part, quand on étudie les travaux ayant trait à l'élimination du bismuth par les différents émonctoires, on est frappé de ce fait que ce métal se retrouve dans les excréta sous forme de composé sulfuré :

- Sulfocyanate dans la salive;
- Phénylsulfate dans l'intestin;
- Indoxysulfate dans les urines;
- Taurocholate dans la bile.

Le cycle du bismuth introduit dans l'organisme apparaît donc avoir, comme terme ultime, un dérivé soufré.

Quel est, par contre, le stade initial, quelles sont les premières transformations que subit le bismuth injecté et les échelons connus aujourd'hui du métabolisme du bismuth?

DALCHÉ et VILLEJEAN avaient établi que le sous-nitrate de bismuth administré en injection sous-cutanée pouvait contracter avec les matières protéiques une combinaison soluble dans un excès d'albumine à partir de laquelle une résorption lente mais continue de métal, pouvant d'ailleurs aboutir à une intoxication, se produisait.

SAZERAC et LEVADITI, au début de la bismuthothérapie de la syphilis, avaient, par contre, considéré que, quelle que soit la voie d'introduction thérapeutique et la préparation utilisée, le métal était mis en liberté. Englobé sous cette forme par les leucocytes, il entrait dans la circulation et dès lors deux éventualités pouvaient se produire : ou il était éliminé, ou il se fixait dans les tissus et organes, soit sous forme d'aluminates, soit à l'état de métal.

En 1926, étudiant avec ses collaborateurs la résorption du bismuth et le mécanisme de son action expérimentale, LEVADITI revient sur cette première opinion et écrit : « Le rôle de la phagocytose dans la résorption locale du bismuth, rôle que l'un d'entre nous a entrevu dès 1922 (LEVADITI) semble plus effacé qu'on ne serait porté à le croire au premier abord. Les globules blancs, les cellules fixes et les endothéliums, en un mot le système réticulo-endothélial, phagocytent les particules de bismuth comme ils englobent n'importe quel corps étranger injecté dans les mêmes conditions. Mais il est peu vraisemblable que les cellules phagocytaires assurent la circulation du bismuth dans l'organisme. Tout porte à penser, au contraire, que les phagocytes, quels qu'ils soient, en englobant le métal, le fixent sur place et contribuent à la formation du dépôt bismuthique dont dépend, en grande partie, le succès de la bismuthérapie continue et efficace dans la syphilis. »

Dans cette même publication, LEVADITI et ses collaborateurs considèrent que : « Les composés insolubles de bismuth, voire même le bismuth métallique, ne sont résorbés qu'après solubilisation préalable au niveau des tissus. Le processus local de protéolyse leucocytaire semble favoriser cette solubilisation. A en juger d'après nos observations, les dérivés histo-chimiques ainsi solubilisés, contractent des liaisons avec les matières protéiques et forment des composés protéométalliques où le bismuth se trouve dissimulé. C'est sous cette forme que le métal circule dans l'organisme et s'élimine par le rein. Nous en avons la preuve dans le fait que la méthode histo-chimique est incapable de révéler la présence du bismuth dans les tissus (rein, cerveau, rate) où les procédés analytiques en révèlent des quantités relativement considérables (après destruction de la matière organique). »

Que se passe-t-il donc au niveau des muscles qui viennent de recevoir une injection de bismuth :

Si le sel injecté est un sel soluble, le dépôt métallique est insignifiant, la majeure partie du sel se combine aux matières albuminoïdes en formant un albuminate facilement résorbable.

Après injection d'un sel insoluble, une partie seulement de la masse injectée est résorbée immédiatement, car il faut ici une solubilisation préalable dans laquelle interviendraient soit un processus local de protéolyse leucocytaire (LEVADITI), soit certains acides contenus dans le muscle : acide lactique en particulier (GÉRARD et DAUMIC, CHASSEVANT). A partir d'un certain seuil de solubilisation, semble-t-il, le sel est retenu *in situ* et nous reviendrons ultérieurement sur les phénomènes qui passent à ce niveau.

Quoi qu'il en soit, nous voyons déjà ici le rôle des albuminates. C'est le support dans lequel se fixe le bismuth ; c'est le vecteur qui l'amènera aux différents émonctoires.

Deux émonctoires principaux pour les corps soufrés : le rein et l'intestin.

Le Rein. — Cette voie élimine normalement 2 gr. 40 de soufre par jour, dont deux grammes de soufre oxydé, trente centigrammes de soufre neutre (taurine et surtout cystine), dix centigrammes de soufre combiné à l'indol, aux phénols (LOEPER). C'est sur l'indol que, pour DEMELIN, se fixerait le bismuth. Cet auteur a, en effet, retrouvé le bismuth au niveau des urines sous forme d'indoxysulfate qui, s'oxydant au contact de l'air, donne lieu à la formation et à la précipitation de sulfure de bismuth qui se dépose parfois dans le bocal d'urines des malades éliminant de grosses quantités de métal.

L'Intestin. — Le bismuth se trouve, à ce niveau-là, au moment de son élimination, combiné à l'indol, au scatol, aux phénols intestinaux, d'où formation de corps sulfo-conjugués : indoxysulfate, en particulier, et de composés analogues qui seraient, pendant leur séjour dans l'intestin, oxydés en raison de l'abondante flore microbienne qu'ils rencontrent et transformés en sulfure (BOUTELLIER).

A ce sulfure de bismuth, né au niveau de l'intestin, vient se joindre le métal éliminé par le foie sous forme de taurocholate, seul des sels biliaires qui renferme du soufre.

Plus accessoirement, soufre et bismuth sont éliminés par la salive (sulfocyanate) et par la peau (DEMELIN a individualisé du bismuth dans la sueur).

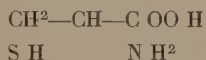
Nous voyons donc que toute solubilisation et élimination de bismuth se fait sous forme de composé soufré et cela se

conçoit aisément si l'on se rappelle que dans toute albumine, de quelque nature qu'elle soit, se trouve du soufre .

Le soufre est une partie constituante indispensable de toutes les molécules albuminoïdes qui en renferment de un à trois et même neuf pour cent (LOEPER) et ce soufre se trouve dans les matières protéiques exclusivement sous forme de cystine ou de cystéine.

La CYSTÉINE est un amino-acide particulier : c'est la seule combinaison définie parmi les multiples composés albuminoïdes.

Elle répond à la formule :



C'est un corps facilement oxydable. 2 molécules de cystéine donnent au contact de l'oxygène et des corps oxydants une molécule d'eau et une molécule de cystine « véritable pierre sulfurée de l'édifice organique ». (FLURIN.)

Et le système CYSTEINE $\rightleftharpoons$ CYSTINE constitue un groupe réversible.

On voit donc que dans le cycle du bismuth au point d'absorption comme au point d'élimination, se trouvent des corps sulfurés. Il est donc logique de penser que l'apport soufré favorise la formation des dérivés et, par cela même, l'élimination du bismuth.

Le rôle de la médication sulfurée se borne-t-il à aider l'élimination du bismuth par tous les émonctoires quels qu'ils soient?

Il semble que l'adjonction de soufre au traitement bismuthique draine l'élimination vers deux émonctoires : intestin et rein.

Pour STEINFELD et MEYER, la dérivation intestinale paraît être importante. Au cours de cures soufrées, ils ont remarqué que l'élimination par le tube digestif sous-diaphragmatique est considérablement augmentée et que l'on retrouve le bismuth en grande proportion dans l'estomac, l'intestin grêle et le gros intestin.

Mais la voie rénale semble ne pas devoir être négligée et PELON et Pierre SALLES, en particulier, ont montré que le soufre stimulait le fonctionnement du filtre rénal, ce que nous avons pu vérifier au cours de notre expérimentation.

On voit donc qu'intestin et rein sont les deux émonctoires à surveiller attentivement quand on institue une cure

soufrée chez des malades qui viennent de recevoir du bismuth.

D'autre part, les composés sulfurés sur lesquels se fixe le bismuth sont, au moment de leur élimination, des composés incomplètement oxydés. La médication soufrée adjuvante sera d'autant plus active qu'elle apportera à l'économie du soufre sous la forme la moins oxydée possible :

Soufre colloïdal;

Eaux minérales;

Hyposulfites.

Ces données sur le rôle anabolique, le rôle constructeur du soufre dans la formation des dérivés protéobismuthiques, son rôle dans leur élimination permettent, à notre avis, de tenter d'expliquer le mode d'action de ce métalloïde chez les malades qui présentent des accidents d'intolérance, chez les malades atteints de stomatite.

Chez les malades intolérants : En étudiant les accidents généraux de la rétention bismuthique, nous avons vu qu'ils étaient loin d'être univoques et que, en particulier chez les syphilitiques auparavant traités par le bismuth (et les malades des observations V et VI rentrent dans cette catégorie), l'apparition de signes d'intolérance lors d'une nouvelle cure pouvait relever de deux processus :

Une intoxication proprement dite;

Une sensibilisation au bismuth.

Le soufre, qui fait cesser ces accidents et permet de continuer le traitement, paraît agir par un double effet :

En favorisant le jeu des émonctoires, en augmentant le taux d'élimination urinaire;

En désensibilisant le malade. RAVAUT a montré la valeur d'un corps soufré, l'hyposulfite, contre les accidents de sensibilisation. Il semble être utile, d'autre part, de soumettre les vieux syphilitiques, quand on veut reprendre le traitement, à une cure soufrée et VERNICK a retiré de cette pratique (avec l'hyposulfite) des résultats probants à un double point de vue : amélioration de l'état général, meilleure tolérance médicamenteuse.

Soufre et Stomatite. — Il apparaît établi aujourd'hui que la stomatite bismuthique relève d'une double cause :

Cause métallique : purement mécanique, l'élimination intense du bismuth au niveau de la muqueuse aboutit à un dépôt local de sulfure métallique insoluble qui obstrue les

capillaires, d'où lymphangite de défense et hyperleucocytose locale (LEBEDENSKY).

Cause infectieuse : la défaillance de l'équilibre buccal, favorisée par le mauvais état de la dentition (caries, chicots, tartre dentaire) qui constitue un point d'appel, amène une pullulation des saprophytes banaux qui peuvent devenir très virulents.

Et le processus microbien l'emportant sur le processus de phagocytose qui semble être entravé par l'action toxique du métal (MAUREL), les ulcérations épithéliales apparaissent, les substances toxiques s'opposant même, pour BOCKART, à la régénération épithéliale.

Le soufre intervient-il contre ces deux processus?

L'action antiseptique de la salive attribuée au sulfocyanate qu'elle renferme est très discutée, elle apparaît peu importante ou même nulle vis-à-vis des microbes vulgaires (LOEPER et BORY). Cependant, le soufre en lui-même a une action antiseptique, elle a été établie *in vivo* et elle est nette dans les dermatoses : dans les affections pilo-sébacées à staphylocoques, à condition que l'on ait « déblayé le terrain » (FLURIN), dans les affections streptococciques, dans les dermo épidermites microbiennes étudiées en particulier par le Professeur GUGEROT, les cures hydro-minérales sulfurées donnent des résultats probants.

Cette action microbicide du soufre nous paraît toutefois occuper le second plan dans les effets de la thérapeutique soufrée instituée contre la stomatite bismuthique.

La malade de l'observation n° IX a eu une stomatite de plus longue durée que celle des deux autres qui avaient reçu des soins locaux.

C'est dire que l'on ne doit, en aucun cas, négliger les soins locaux que l'on institue d'ordinaire dans cette affection : lavages de bouche fréquents, attouchements au bleu de méthylène et surtout au novarsénobenzol.

Par contre, le soufre nous paraît agir en drainant l'élimination métallique vers l'intestin et le rein. Nous avons vu que STEINFELD et MEYER avaient noté que les cures soufrées augmentaient l'élimination au niveau de l'intestin dont la surface d'élimination est considérablement étendue. LEGRAND a insisté, comme nous l'avons vu dans notre chapitre historique, sur l'importance primordiale de cette voie.

Nous avons vu, d'autre part, le taux métallique urinaire

augmenter, sans jamais entraîner, dans nos observations, de désordres rénaux.

De sorte qu'en définitive le soufre nous paraît agir dans les stomatites en dérivant l'élimination métallique vers l'intestin et vers le rein. Dès lors, l'élimination buccale étant réduite à un taux minimum, le moyens de défense locaux l'emportent sur le processus toxi-infectieux; l'hyperleucocytose locale phagocyte les dérivés sulfurés, maîtrise l'infection, permettant ainsi la régénération de l'épithélium buccal.

Soufre et Rétention bismuthique. — Avant d'envisager l'action du soufre sur les réserves bismuthiques accumulées au niveau des muscles qui ont reçu des composés insolubles, rappelons les phénomènes qui se sont passés à ce niveau. Ils sont de deux ordres et intéressent le muscle récepteur et la masse injectée.

Au niveau du muscle prend naissance un processus de sclérose qui se manifeste soit cliniquement sous forme d'induration limitée ou diffuse, ou qui ne peut être mis en évidence que par l'étude histologique. De ce fait, nous l'avons vu, la masse injectée, entourée de tissu cicatriciel, voit se restreindre considérablement ses relations avec l'économie.

La masse médicamenteuse injectée subit des transformations profondes. Elle semble remaniée dans sa structure chimique, mais l'on ne peut dire actuellement avec précision la nature exacte du dérivé bismuthique résultant de ces transformations *in situ*. Toutefois, LEVADITI, étudiant le dérivé bismuthique consécutif à la dissociation locale des composés liposolubles, n'est pas éloigné de croire cependant « qu'il s'agirait d'oxyde de bismuth ou d'un corps analogue; oxychlorure de bismuth. » (GIRARD).

Comment le soufre agit-il contre ces deux processus qui apparaissent concomittants?

Le rôle antiscléreux du soufre est nettement établi aujourd'hui. Les résultats que la thérapeutique soufrée donne contre les néo-formation rhumatismales, par exemple, le confirme : FLURIN a montré les effets des cures hydro-minérales sulfurées dans les scléroses pulmonaires. Récemment encore ARMINGEAT a exposé les résultats que la thiosinamine permet d'obtenir contre les scléroses conjonctives (rétrécissements de l'urèthre en particulier) et il a établi que dans la thiosinamine c'est l'atome soufre qui agit. Et, en cela, il a confirmé les résultats de FLURIN, de BORY, etc.

Il semble donc que le soufre en luttant contre la sclérose

qui entoure la rétention « vitalise » les tissus qui sont à la périphérie des masses bismuthiques et permet ainsi la résorption des dérivés métalliques libérés.

Mais comment se fait cette libération? On peut procéder par une analogie que la clinique semble confirmer avec ce qui se passe au niveau des reliquats mercuriels. Il est établi que le mercure et ses dérivés passent dans l'organisme à l'état de bichlorures et plus généralement de composés chlorés. Or, ce bichlorure donne avec les matières albuminoïdes un précipité insoluble dans l'eau, soluble, au contraire, dans un grand excès d'albumine, dans les chlorures alcalins d'une part, les sulfures, l'hyposulfite et le sulfite de sodium d'autre part. Ces faits ont été établis expérimentalement par DESMOULIÈRES. Et nous voyons ici deux stades individualisés:

un stade initial de formation de bichlorures de mercure dont l'agent essentiel paraît être le sérum sanguin;

un deuxième stade dans lequel les chlorures précipités dans les matières albuminoïdes sont dissous dans les chlorures alcalins et les corps soufrés.

Ce mode d'action du soufre à l'égard du mercure peut-il être appliqué au bismuth? Il est permis de le supposer, bien qu'aucune expérimentation, calquée sur celle de DESMOULIÈRES, ne soit venue le confirmer.

Toutefois, si la clinique nous offre un fait certain, d'une exactitude expérimentale au sujet de l'influence du soufre sur la résorption des dépôts bismuthiques; si mercure et bismuth sont capables tous deux de donner lieu à des rétentions, ces deux métaux, de poids atomique voisin, diffèrent beaucoup par leurs propriétés physico-chimiques :

Leur valence n'est pas la même;

Le mercure métallique émet des vapeurs à la température ordinaire, le bismuth n'en émet pas;

Les sels de bismuth insolubles sont considérablement plus fixes que ceux de mercure;

Le mercure injecté dans les masses musculaires des syphilitiques est transformé en chlorures, puis en chloro-albuminates;

Le bismuth est retrouvé dans les rétentions à l'état d'oxyde ou d'oxychlorure extrêmement stable.

Ces propriétés différentes semblent expliquer que l'action du soufre apparaisse à certains auteurs moins nette vis-à-vis du bismuth que du mercure (ERICH HESSE).

Ne pourrait-on pas, avant que des faits expérimentaux

reposant sur des bases solides nous permettent de résoudre le problème, envisager la question sous un autre angle?

Nous savons aujourd'hui que le métabolisme du muscle en activité donne naissance à la production d'acide lactique, acide qui joue pour certains (GÉRARD et DAUMIC, CHASSEVANT) un rôle important dans la solubilisation du bismuth.

Le muscle, comme le foie, contient beaucoup de glycogène. Or, le soufre ayant un rôle favorisant sur la charge glycogénique du foie, LOEPER et BORY ont été amenés logiquement à penser « que le soufre du muscle contribue à l'appel, à la fixation et à l'utilisation du glycogène du muscle ». On pourrait donc, semble-t-il, supposer que le soufre, en aidant considérablement le métabolisme musculaire dont l'aboutissant est la formation d'acide lactique, augmenterait ainsi, par son intermédiaire, le pouvoir de dissolution des muscles vis-à-vis du bismuth.

Et le soufre interviendrait alors, non plus seulement par son pouvoir constructeur, anabolique, mais par son rôle catabolique en excitant les combustions, en mobilisant de l'oxygène, en un mot par ses fonctions oxydo-réductrices.

Cette importance du soufre comme agent oxydo-réducteur dans l'économie a été mise en évidence par REY-PAILHADE dans ses travaux sur le philothion. C'est dans cette « hydrure d'albumine » que HOPKINS, de Cambridge, a isolé un dipeptide formé de l'union d'une molécule d'acide glutamique et de cystéine : le glutathion. Ce composé fixe l'oxygène, puis cédant cet oxygène assez facilement se réduit et devient alors glutathéion, et ce cycle transformateur apparaîtrait indéfini.

Nous voyons par là le rôle important du glutathion dans lequel le soufre se trouve contenu sous forme de sulfhydryle, dans les phénomènes biologiques, dans les phénomènes d'oxydo-réduction tissulaire.

Si l'on se rappelle, d'autre part, que le glutathion réduit joue un rôle important dans la transformation du tartrato-bismuthate en bismoxyl (LEVADITI) et que cette transformation exige une consommation de glutathion, on voit le rôle important que pourrait alors prendre l'adjonction d'un traitement sulfuré au traitement bismuthique :

rôle de construction des albuminates.

rôle dans l'assimilation, la dissolution et l'activation des produits.

Aussi, la série des points obscurs qu'offre la résorption du bismuth mériterait d'être éclaircie par une série de travaux scientifiques dont les résultats pourraient apporter une base vraiment rationnelle à la thérapeutique antisypilitique par le bismuth.

CONCLUSIONS

I

Au début de la bismuthothérapie antisypilitique les sels insolubles en suspension huileuse furent à peu près les seuls dérivés bismuthiques employés. Ils donnèrent des résultats immédiats satisfaisants; ils constituaient *in situ* une réserve médicamenteuse d'où action thérapeutique prolongée.

En réalité, l'expérience a montré que cette réserve était persistante : les études chimiques et radiographiques ont mis en évidence la fixité de la rétention au point d'injection.

Cette rétention est, par ailleurs, capable d'entraîner des complications :

Complications générales qui peuvent relever soit d'une intoxication soit d'une sensibilisation bismuthique;

Complications locales : nodosités, myosite scléreuse et surtout abcès qui doivent être rapportés à la rétention même.

La valeur thérapeutique de la rétention, du fait même de la fixité du dépôt local, apparaît aléatoire; on ne saurait compter sur elle pour mettre le porteur, de manière définitive, à l'abri de toute réviviscence sypilitique.

Les préparations colloïdales administrées par voie intraveineuse constituent un traitement d'attaque et d'urgence de la syphilis chez les malades intolérants ou résistants à l'égard de l'arsenic et du mercure.

Les sels hydrosolubles méritent que l'on approfondisse leur étude expérimentale et que l'on fixe de manière exacte

leur toxicité, leur seuil d'intoxication, leur rythme et leur durée d'élimination, leur comportement au sein des tissus injectés.

Les sels oléosolubles, d'une activité thérapeutique excellente, présentent deux écueils :

Une rétention, moins importante qu'avec les insolubles huileux, mais susceptible tout de même de se compliquer;

Des inconvénients locaux qui sont le fait de leur solvant huileux:

A l'heure actuelle, on ne peut donner une préférence absolue à aucune préparation bismuthique; il faut tenir compte des réactions individuelles et de la tolérance locale et générale.

Il faut user de toutes les armes thérapeutiques à notre disposition contre une maladie aussi polymorphe que la syphilis.

Dans le traitement d'attaque de la syphilis, l'association arséno-bismuthique combinée donne d'excellents résultats et doit être mise en œuvre dans tous les cas où la tolérance du malade le permet. Pour la réaliser, nous associons de préférence les injections intraveineuses de novarsénobenzol et les injections intramusculaires de bismuth métal en suspension.

II

Nous avons utilisé la thérapeutique soufrée :

Contre les rétentions consécutives aux injections de sels insolubles;

Contre les intolérances au bismuth;

Contre les stomatites bismuthiques.

Par des recherches chimiques, qualitatives et quantitatives, nous avons suivi l'élimination urinaire au bismuth :

Chez les malades porteurs de rétention, l'institution du traitement sulfuré entraîne l'élimination rénale du métal;

Chez les malades atteints de stomatite, l'élimination du

métal par les urines s'accroît sous l'influence du traitement sulfuré; la durée de la stomatite est abrégée;

Chez les malades intolérants au bismuth, la mise en œuvre du traitement sulfuré permet la continuation et la bonne tolérance locale et générale de la bismuthothérapie.

Nous avons essayé d'interpréter les résultats observés :

Le cycle du bismuth introduit dans l'organisme a comme terme initial et terminal un dérivé soufré.

L'institution d'une cure soufrée accroît avant tout l'élimination intestinale et rénale; ces deux émonctoires doivent être particulièrement surveillés. Nous n'avons toutefois jamais observé d'accidents à ce niveau.

Les composés sulfurés sur lesquels se trouve fixé le bismuth au moment de son élimination étant des composés incomplètement oxydés, la médication soufrée sera d'autant plus active qu'elle apportera à l'économie du soufre sous la forme la moins oxydée possible : soufre colloïdal, eaux minérales, hyposulfites.

Chez les malades intolérants au bismuth, le soufre agit :

En favorisant le jeu des émonctoires rénal et intestinal;

En désensibilisant les malades.

Chez les malades atteints de stomatite, le soufre agit vraisemblablement en drainant l'élimination vers l'intestin et vers le rein. Son pouvoir antiseptique sur le milieu buccal apparaît faible : il ne faut donc pas négliger les soins locaux habituels.

Chez les malades porteurs de rétentions bismuthiques, le mécanisme de l'action du soufre mérite d'être approfondi : il peut être direct en solubilisant les résidus bismuthiques, ou indirect en vitalisant les tissus qui entourent le foyer de rétention et en activant les phénomènes d'oxyréduction et le métabolisme cellulaire des muscles injectés.

Vu :

Le Doyen,

Pr BALTHAZARD.

Vu :

Le Président de Thèse,

H. GOUGEROT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Armingeat.* — Thiosinamine et Soufre. Contribution à l'Etude de la Thiosinamine. (Thèse Paris 1925).
- Aubertin et Destouches.* — Un cas mortel d'intoxication bismuthique par stomatite et néphrite azotémique aiguë (Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris LI (3^e s., p. 199-202, 1927).
- Aubry Pierre.* — Analyse d'un dépôt organique recueilli à l'ouverture d'un abcès consécutif à une injection intramusculaire d'hydroxyde de bismuth (Bull. soc. fr. Derm. et Syph., pa. 36, 11 janvier 1926).
- Les sels solubles et insolubles en bismuthothérapie (Concours médical, 1650, 1926).
- Recherche du bismuth dans l'urine (J. de Pharmacie et de Chimie, T. XXV, 15-18, 1922).
- Azoulay.* — Stomatite bismuthique (Presse Médicale XXXII, p. 871, 1924).
- Balzer.* — Expériences sur la toxicité du bismuth (C. R. Soc. de Biologie, XLI, p. 537-544, 1889).
- Le bismuth dans le traitement de la syphilis et de la blennorragie (Paris Médical, XII, p. 81-83, 1922).
- Barbier G.* — Le bismuth dans le traitement de la syphilis (Marseille Médical, LXI, p. 561-594, 1924).
- Barthélemy R.* — Récidives et doses dans le traitement de la syphilis par le bismuth (Ann. des Mal. Vén., XIX, p. 819-822, 1924).
- Accidents locaux des injections intramusculaires des produits bismuthiques insolubles en suspension huileuse (Ann. des Mal. Vén., XX, p. 570-577, 1925).
- Embolie artérielle par le bismuth liposoluble (Bull. Soc. de Dermat. et Syph., 1025-1027, 1930).
- Berthet A.* — Syphilis et bismuth. Les différents sels (Thèse Paris, 1922).
- Berthier A.* — De l'emploi des eaux sulfureuses dans le traitement de la syphilis (Thèse méd., Paris, 1905).
- Bianquis P.* — Du traitement de la syphilis par un dérivé benzoïque soluble du bismuth en injection intramusculaire (Thèse méd., Paris, 1922).

- Bideaux.* — Contribution à l'étude des intoxications par les sels de bismuth à l'intérieur et à l'extérieur (Thèse Méd., Paris, 1917-1918).
- Binet Léon.* — Le glutathion. Histoire, exposé et bibliographie (Presse Médicale, 7 mars 1928).
- Binet Léon et Binet Henri.* — Note physiologique sur le sort de l'huile et du bismuth après une injection expérimentale d'une suspension de bismuth dans l'huile (Bull. Soc. Fr. Dermat. et Syph., 676-679, 1926).
- Blanc, Flurin, Heitz, Pierret et Salles.* — Les syphilitiques aux eaux minérales (Société d'Hydrologie et de Climatologie Médicale de Paris. Séance du 18 mars 1929.)
- Blanchetière.* — Le soufre protéique, le glutathion et le philothion (Progrès Médical du 13 novembre 1926).
- Blanchetière et Binet Léon.* — Sur la teneur en glutathion des divers organes du chien (C. R. Soc. Biologie, 27 février, 494-496, 1926).
- Sur les variations de la teneur en glutathion réduit des tissus du chien dans l'asphyxie et certaines intoxications (C. R. Soc. Biologie, 15 mai, p. 1227-1229, 1926).
- Blum L.* — L'action diurétique du bismuth. Mécanisme de cette action (C. R. Soc. Biologie LXXXVIII, p. 461-463, 1923).
- Bonnamour et Delore.* — Apparition d'une gomme au cours du traitement bismuthique (Soc. Méd. Hôp., Lyon, 13 mai 1924 et Lyon Médical, p. 459-463, 1924).
- Bory Louis.* — A propos de l'association du soufre au bismuth (Congrès de Strasbourg. Bull. Soc. Derm. et Syph., 908-910, 1930).
- Boutellier A.* — Le bismuth dans l'organisme, son utilisation, son élimination (Revue Méd. France, 213, 1923).
- Boyer Paul.* — Bibliographie du bismuth (Ann. Mal. vén., supplément juin 1929).
- Burnier.* — Un cas d'embolie fessière à la suite d'une injection d'un sel soluble de bismuth (Bull. Soc. Franc. de Dermat. et de Syph., 13 février 1930).
- Çarle.* — A propos des traitements par les sels de bismuth (Bull. Soc. fr. Derm. et Syph., p. 113-115, 1922).
- Catzeflis.* — A propos de trois préparations bismuthiques (Ann. mal. vén., p. 265-270, 1924).
- Chassevant.* — Article bismuth in Dictionnaire de physiologie de C. Richet, II, 218, 1897).
- Civatte.* — Deux incidents après deux injections intramusculaires de bismuth en suspension dans l'eau (Bull. Soc. fr. Dermat. et de Syph., 423-428, 1924).
- Dalche.* — Accidents d'intoxication consécutifs aux pansements par le sous-nitrate de bismuth (J. Soc. de Méd. et de Pharmacie de la Haute-Vienne, p. 168-170, 1886).
- Dalche et Villejean.* — Recherches expérimentales sur la toxicité du bismuth (Arch. Gén. de Médecine, II, 129-141, 1887).

- Dekeyser.* — Le traitement de la syphilis par le bismuth colloïdal (Congrès Strasbourg. Bull. Soc. Dermat. et Syph., p. 885-888, 1930).
- Delage.* — Contribution à l'étude des troubles rénaux au cours des intoxications par les sels de bismuth (Thèse Méd., Paris, 1922).
- Demelin.* — Traitement de la syphilis par le bismuth (Thèse Méd. de Paris, 1922).
- Descamps M. C. J.* — Accidents de la bismuthothérapie (Thèse Méd. de Lille, 1926-1927).
- Desmoulières.* — Du rôle des eaux sulfureuses dans le traitement mercuriel (Arch. gén. de Méd., 1904).
- Didry.* — Recherches expérimentales sur la toxicité des sels solubles de bismuth (Thèse Méd., Paris, 1922).
- Drouin Henri.* — Solubles ou insolubles (Cahiers Médicaux, Paul Martial, éditeur).
- Emery, Rasis et Morin.* — Le traitement bismuthique de la syphilis Congrès de Strasbourg. (Bull. Soc. Dermat. et Syph., p. 905-907, 1930).
- Fabre et Chéramy.* — Etude de l'élimination du bismuth par les urines (Bull. de la Soc. Thérap., XXX, 6^e s., p. 87, 1925).
- Fabrègue et Bressier.* — Note sur la recherche du bismuth dans les urines et le liquide céphalo-rachidien (J. de Pharmacie et de Chimie, 7^e s., 11-12, 1924).
- Fernet Pierre.* — Les abcès bismuthiques tardifs (Congrès de Strasbourg in Bull. Soc. Dermat. et Syph., 1046-1050, 1930).
- Flandin Ch.* — Discussion sur les causes des abcès bismuthiques (Bull. Soc. franç. Dermat. et Syph., 9 juillet 1925).
- Flurin Henri.* — Le métabolisme du soufre (Progrès Médical, 13 novembre 1926.
— Médication sulfurée et sclérose pulmonaire (Paris Médical, 18 avril 1925).
- Flurin et Blanc.* — Soufre thermal et syphilis (Paris Médical, 21 avril, p. 359-362, 1928).
- Flurin H. et Heitz Jean.* — Syphilis et eaux minérales (Congrès d'Hydrologie de Lisbonne, octobre 1930).
- Flurin, Lamarque et Liacre.* — Les cures sulfurées (Congrès International d'Hydrologie et de Climatologie Médicales, Bruxelles, 1925).
- Fourcade A.* — Le traitement asénobismuthique de la syphilis précoce Thèse Méd., Paris, 1927).
- Fourcade M.* — Traitement de la syphilis par le bismuth (Evolut. Médico-Chirurgicale, mars 1922).
- Fourcade M., Jaloustre L. et Lemay P.* — Sels solubles ou insolubles. Kystes bismuthiques (Journ. des Praticiens, XL, 1926).
- Fournier A.* — La voie endoveineuse dans la médication bismuthique Thèse Méd., Montpellier, 1923.
— Accidents de la bismuthothérapie (Marseille Médical, p. 1718-1733, 1926).

- Fournier J.* — Traitement mixte de la syphilis par l'association conjuguée de l'arsenic et du bismuth (Thèse Méd., Paris, 1926).
- Fournier L.* — Les préparations bismuthiques et leur mode d'action (Journ. de Méd. et de Chir. Prat., p. 856-861, 1923).
- Fournier L. et Guénot L.* — Traitement de la syphilis par le bismuth (C. R. Acad. des Sciences, 674-676, 1921; Bull. Soc. Fr. de Dermat. et de Syph., 475-482, 1921; Ann. Ins. Pasteur, 14-33, 1922; J. de Méd. et de Chir. prat., 305-315, 1922).
la syphilis humaine (C. R. Soc. Biologie, 908-910, 1922).
- Action thérapeutique du bismuth en tant que corps simple dans
- Fournier L., Guénot L., Schwartz A. et Yovanovitch.* — Traitement de la syphilis par le bismuth liposoluble (Bull. Soc. Fr. Dermat. et Syph. du 12 juillet 1928).
- Fournier L. et Schwartz A.* — Action curative de l'acétyloaminophénylarsinate basique de bismuth dans la syphilis (C. R. Acad. Sciences, p. 1973-1974, 1925).
- Action préventive du bismuth dans la syphilis expérimentale du lapin (C. R. Acad. Sciences, 545-546, 1926).
- Galliot A.* — Les différentes préparations bismuthées employées comme antisypilitiques (Paris Médical, p. 577-579, 1923).
- Posologie des sels de bismuth (Paris Médical, p. 498-501, 1924; Rev. Fr. Dermat. et Vén., 424-432, 1926).
- Traitement de la syphilis par des injections intraveineuses de bismuth colloïdal (J. de Médecine de Paris, p. 513-514, 1922).
- Accidents locaux au cours de la bismuthothérapie (Bull. Soc. Méd. de Paris, p. 125, 1926).
- Abscès bismuthique dû au carbonate de bismuth (Bull. Soc. Fr. Dermat. et Syph., p. 29, 1927).
- Présentation de quelques radiographies de malades traités par des injections de bismuth insolubles (Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., p. 41-46, 1928).
- Radiographies et élimination des sels solubles de bismuth (Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 468-471, 1928).
- Traitement d'entretien de la syphilis par les sels insolubles de bismuth (Ann. des Mal. Vén., p. 88-91, 1928).
- Le sort du bismuth insoluble dans l'organisme (Bull. Soc. de Méd. de Paris, 25 février 1928).
- Soufre et bismuth (Bull. Soc. Méd., Paris, 27 février 1926 et septembre 1929).
- Le bismuth métal en suspension aqueuse dans le traitement antisypilitique (Bull. Soc. de Méd. de Paris, p. 356-360, 28 juin 1930).
- Gaté.* — Les accidents de la médication bismuthique dans le traitement de la syphilis (Vie Médicale 357-359, 1927).
- Gaté, Charpy et Guilleret.* — Polynévrite bismuthique à forme atténuée Réunion dermatologique de Lyon, 18 décembre 1930).
- Gougerot.* — Bismuthothérapie. Indications et contre-indications. Produits et mode d'emploi (Journal des Praticiens, 273-278, 1923).

- Comparaison des arsenic, bismuth, mercure en syphilithérapie. Les cures plurimédicamenteuses (Journ. des Praticiens, 433-439, 450-456, 1924).
- Les nouvelles médications antisypilitiques (La Médecine (Monographie), juin 1924).
- Les accidents des injections musculaires antisypilitiques (Journ. des Praticiens, p. 385-392, 1925).
- Etat actuel de la bismuthothérapie (Clin. Opht., p. 263-267, 1925).
- Les médications adjuvantes de la syphilis (Journ. des Praticiens, 13 avril 1929).
- Les syphilitiques aux eaux minérales (Presse Thermale et Climat., 1^{er} juillet 1929).
- Le traitement de la syphilis en clientèle (Maloine, éditeur, Paris, 1927).
- Gougerot et Drujon.* — Absès bismuthique par un campho-carbonate oléosoluble de bismuth (Réunion dermatologique de Lyon, 27 janvier 1929).
- Gougerot, Weill Jean et Salles Pierre.* — Absès bismuthique tardif récidivant au bout de deux ans (Bull. Soc. franç. Dermatologie et Syph., 10 avril 1930).
- Gougerot et Fernet P.* — Réinfection syphilitique après traitement bismuthique (Bulletin Soc. Fr. Derm. et Syph., 247-250, 1923; Bruxelles Médical, 860-862, 1923).
- Gougerot et Peyre.* — Anaphylaxie et sensibilisation au bismuth (Ann. des Mal. Vén., p. 481-524, 1927).
- Gougerot et Quenu J.* — Traitement chirurgical de la gangrène massive par injections artérielles de bismuth (Ann. des Mal. Vén., p. 741-746, 1926).
- Gougerot, Blum Paul, Sicard et Ragu.* — Absès tardif descendant, fusée de bismuth jusqu'au dessous du grand trochanter (Bull. Soc. fr. Dermat. et Syph., 1170-1171, 13 novembre 1930).
- Gouin.* — Le sismuth (sel soluble de bismuth) dans le traitement des syphilis cutanées secondaires et tertiaires (Bull. Soc. fr. Derm. et Syph., p. 39-45, 1923).
- Gouin et Allanic.* — Trois cas à absès bismuthiques (Bull. de la Soc. fr. de Derm. et Syph., 445-449, 1925).
- Gouin et Iégar.* — Le sismuth dans les syphilis secondaires et tertiaires Ann. des Mal. Vén., 301, 1923; Bull. Soc. fr. Derm. et Syph., 39-45, 1923; Arch. Int. Neurol., I, p. 140, 1923).
- Guiberteau Ph.* — Les rétentions bismuthiques. Etude clinique et expérimentale (Thèse Méd., Paris, 1926).
- Haller.* — A propos des accidents locaux de la bismuthothérapie (Bull. Soc. Méd. de Paris, p. 197, 1926).
- Hudelo et Rabut.* — Incidents et accidents de la bismuthothérapie dans le traitement de la syphilis (Presse Médicale, p. 312-315, 1924).
- Hudelo, Rabut et Nadal.* — Etudes radiologiques comparatives sur le comportement de la remanence et de la résorption des différentes préparations bismuthiques dans le muscle, après injections intramusculaires (Congrès des Derm. et Syph. de langue française. Bruxelles, juillet 1926).

- Jeanselme.* — Elimination^s du bismuth par l'urine (Bull. Soc. fr. Derm. et Syph., 348-349, 1924).
- Joltrain.* — Du choix d'une préparation bismuthique (Congrès de Strasbourg, Bull. de Soc. de Derm. et Syph., p. 923, 930, 1930).
- Joulia.* — Un cas d'embolie artérielle consécutive à une injection intramusculaire de bismuth oléosoluble (Bull. Soc. fr. Derm. et Syph., 16 janvier 1930).
- Lacapère G.* — Le bismuth colloïdal dans le traitement de la syphilis (Ann. des Mal. Vén., p. 285-286, 1923).
- Sur les injections bismuthées solubles (Bull. Soc. Fr. Derm. et de Syph., p. 204-208, 1924).
 - Le traitement de la syphilis par les composés arsénicaux et les préparations bismuthiques (Paris, Masson, édit., 1924).
 - Avantages du traitement arsénobismuthique combiné de la syphilis (Actas Dermo-sifiliogr., 1925).
- Lacapère et Galliot.* — Présentation d'un composé bismuthique injectable dans les veines. Premiers résultats (Bull. Soc. fr. de Derm. et de Syph., p. 210-218, 1922).
- Discussion sur le bismuth dans le traitement de la syphilis (Ann. des Mal. Vén., p. 624, 1922).
 - Injections intraveineuses de bismuth colloïdal dans le traitement de la syphilis (C. R. I^{er} Congrès des Derm. et Syph. de la France, Paris, juin 1922).
 - A propos des accidents locaux consécutifs aux injections d'hydroxyde de bismuth (Bull. Soc. fr. Derm. et Syph., 449-454, 1925).
- Lacapère, Galliot et Wallon.* — La médication bismuthée, les injections intraveineuses de bismuth colloïdal (Bull. et Mém. de la Soc. de Méd. de Paris, 27 mai 1922).
- Lacapère et Laurent.* — Le traitement de la syphilis par les composés arsenicaux et les préparations bismuthiques (Evol. thérap. Méd. Chir., p. 250, 1926).
- Lacapère, Restoux et Bugeard.* — Recherches sur l'élimination du bismuth (Bull. Soc. fr. Derm. et Syph., 331-335, 1924).
- Lacapère et Wallon.* — Le traitement de la syphilis par le bismuth (Journ. de Méd. de Paris, n° 14, 1923).
- Laclavetine.* — Accidents consécutifs aux injections sous-cutanées d'huile camphrée (Thèse Méd., Toulouse, 1922).
- Lafay.* — A propos de la communication de M. Montlaur. (Discussion. Séance de la Soc. fr. Dermat. et Syph., 14 juin 1925).
- A propos de l'intoxication d'origine bismuthique chez le malade présenté par M. Alex. Renault (Ann. de Derm. et de Syph., p. 478, 484, 1906).
 - A l'occasion du procès-verbal de la séance du 12 juin 1924. Recherches sur l'élimination du bismuth (Bull. Soc. fr. Derm. et de Syph., 471-473, 1924).
 - A propos de la communication de M. Aubry. Abscès consécutifs aux injections d'hydroxyde de bismuth (Bull. Soc. fr. de Derm. et de Syph., 74-77, 1926, et 294-297, 1925).

- Lafay et Ferrand.* — Elimination du bismuth injecté à l'état d'oxyde (Bull. Soc. fr. de Derm. et de Syph., p. 123-130, 1925).
- Laporte C. E.* — Nouveau procédé de dosage colorimétrique de faibles quantités de bismuth (J. de Pharm. et de Chimie, XXVIII, 215, 304-305, 1923).
- Laurent-Gérard et Œchslin.* — Contribution à l'étude de la tolérance et de la résorption des sels de bismuth par l'organisme (Bull. Acad. Méd., p. 845-847, 1927).
- Leclercq J.* — Le sort du bismuth introduit dans l'organisme (Prat. Méd. Française, t. II, p. 263-271, 1923).
- Léger E.* — Sur une réaction caractéristique du bismuth (Journ. de Pharm. et de Chimie, 5^e s., 529-531, 1888).
- Legrand.* — A propos de la bismuthothérapie et du traitement sulfuré (Bull. et Mém. de la Soc. de Méd. de Paris, 27 février 1926, et p. 246, 1929).
- Lepinay.* — Du choix d'une préparation bismuthique (Congrès de Strasbourg in Bull. Soc. Derm. et Syph., p. 924, 1930).
- Leroy Jacques.* — La maladie de Nicolau (Thèse Méd., Paris, 1931).
- Levaditi C.* — Le bismuth dans le traitement de la syphilis (Paris, 1924; Masson, édit.).
- Mécanisme de la résorption des dérivés bismuthiques (Actas Dermo-sifiliogr., t. XVII, 193-200, 1925).
 - Action stérilisante du bismuth dans la syphilis (C. R. de l'Acad. des Sciences, 783-785, 1927).
 - Bismuth et soufre (Congrès de Strasbourg in Bull. Soc. fr. Derm. et Syph., p. 921, 1930).
- Levaditi et Girard A.* — Mode d'action du bismuth dans la syphilis (C. R. Acad. des Sciences, t. CLXXX, p. 402-404, 1925).
- Levaditi et Manin Y.* — Mécanisme de l'action préventive du bismuth dans la syphilis (C. R. Soc. Biol., p. 655-659, 1927).
- Levaditi, Nicolau, Salgue et Schoen.* — Mécanisme d'action du bismuth dans la syphilis (C. R. Acad. des Sciences, p. 339-442, 1924).
- Levaditi, Nicolau et Schoen.* — Etude histo-chimique du mode de résorption des dérivés bismuthiques (Bull. Acad. de Méd., 3^e s., 326-332, 1925).
- Levaditi, Nicolau, Schoen, Girard et Manin.* — Mécanisme de l'action préventive du bismuth dans la syphilis expérimentale (C. R. Soc. Biol., p. 1687-1692, 1927).
- Levaditi, Sanchis, Bayarri, Schoen et Manin.* — Etude expérimentale du bismuth liposoluble (Bull. Soc. fr. Derm. et Syph., 12 juillet 1928).
- Levaditi et Howard.* — Activation des propriétés curatives du bismuth dans la syphilis sous l'influence des tissus riches en glutathion (C. R. Soc. Biol., 16 février, p. 469-471, 1929).
- Lévy-Bing et Barthelémy R.* — Attention aux hydroxydes de bismuth radifère, grand abcès tardif (Bull. de Soc. fr. Derm. et de Syph., p. 673-675, 1926).

- Lévy-Bing, Belgodère et Auclair.* — Recherches radiographiques sur l'absorption des médicaments et plus spécialement des préparations insolubles de bismuth par la voie intramusculaire (Ann. des Mal. Vén., t. XVII, p. 887-898, 1922).
- Liot.* — Données pratiques sur l'élimination de quelques médicaments utilisés dans les maladies courantes (arsenic, bismuth) Journ. La Médecine, p. 223, 1923).
- Loeper Maurice.* — La thiémie normale et pathologique (Progrès Médical, 13 novembre 1926).
- Loeper et Bory.* — Le métabolisme et le rôle physiologique du soufre (In Le Soufre, édit. Revue de Pathologie comparée, 1930).
- Loeper, Bergeron et Vahram.* — Syphilis et rhumatisme. La médication sulfo-hydrargyrique (Bull. Soc. Méd. Hôp., Paris, 7 juillet 1916).
— L'Association du Soufre et du mercure dans le traitement de la Syphilis (Id., 26 janvier 1917).
- Lortat-Jacob et Roberti.* — Abscesses aseptiques profonds consécutifs aux injections d'hydroxyde de bismuth (Bull. Soc. fr. Derm. et Syph., p. 345-351, 1925).
— Collections bismuthiques, rétentions et fistulisations (Bull. Soc. fr. Derm. et Syph., p. 400-401, 1925).
- Magimel-Pelonnier.* — Le bismuth dans le traitement de la syphilis. Recherches expérimentales, chimiques, anatomo-pathologiques et cliniques (Thèse Méd., Bordeaux, 1925-1926).
— Les reliquats d'injection des sels insolubles de bismuth (Soc. Anat. Clin. de Bordeaux, 9 mars 1925).
- Meyer Armand.* — Ueber die Ausscheidung des Wismuts und seine Verteilung in den inneren Organen (Thèse, Fribourg in Br., 1925).
- Meynet et Bouisset.* — Dermite livedoïde et sphacélique superficielle produite par un sel de bismuth oléosoluble à la deuxième piqûre (Congrès Strasbourg in Bull. Soc. Derm. et Syph., p. 1037-1038, 1930).
- Milian.* — Mercure et bismuth (Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp., Paris, 1486-1921; Revue Internationale de Médecine et de Chirurgie, p. 151-153, 1921).
— Du choix d'une préparation bismuthique (Congrès de Strasbourg in Bull. Soc. Derm. et Syph., p. 921, 1930).
- Milian et Perin.* — La Stomatite bismuthique (Soc. Méd. Hôp., Paris, 1922).
- Molinery.* — Syphilis et eaux minérales (Paris Médical, t. XIII, 90-91, 1923).
- Montlaur.* — Les préparations bismuthiques. Etude radiographique de leur élimination (Ann. de Derm. et de Syph., p. 259-268, 1929).
— Un cas d'enkystement grave après injections intramusculaires d'hydroxyde de bismuth en suspension huileuse (Bull. Soc. fr. Derm. et Syph., p. 294-298, 1925).
— Etudes radiographiques de l'élimination des sels solubles de bismuth. A propos de la communication de M. Galliot (Bull. de Soc. fr. Derm. et Syph., p. 526-527, 1928).

- Montlaur et Picon.* — Sur les composés bismuthiques solubles dans l'eau (Bull. Soc. Derm. et Syph., 871-877, 1930).
- Montlaur et Guiberteau.* — Les rétentions bismuthiques (C. R. du troisième Congrès des Derm. et Syph. de l. fr., Bruxelles, 1926).
- Mouneyrat Jacqueline.* — Contribution à l'étude du traitement de la syphilis par le bismuth et l'arsenic. Etude de nouveaux dérivés Thèse Méd., Paris, 1931).
- Oliviero, Loeper, Bory, Chevallier, Flandrin, Robin, Dufrenoy et Lematte.* — Le soufre. Pharmacologie et travaux récents sur la thérapeutique sulfureuse en médecine humaine, animale et végétale (Edit. de la Revue de Pathologie comparée et d'Hygiène Générale, Paris, 1930).
- Pautrier.* — Traitement de la syphilis par une nouvelle préparation de bismuth injectable par voie intramusculaire et intraveineuse (Bull. Soc. fr. Derm. et Syph., t. XXX, p. 24, Réunion de Strasbourg, 1923).
- Pelon H.* — Pourquoi faut-il envoyer les syphilitiques aux eaux sulfurées ? (Progrès Médical, n° 19, p. 818-822, 1929).
- Perrin Maurice.* — Quelles garanties présentent les nouveaux sels de bismuth (Revue Médicale de l'Est. Nancy, t. LI, p. 282, 1923).
- Petges et Joulia.* — Au sujet des embolies artérielles bismuthiques. Relation de cinq cas (Congrès de Strasbourg in Bull. Soc. fr. Derm. et Syph., p. 1016-1021, 1930).
- Picon.* — Sur la pureté et l'emploi de l'oxyde et du carbonate de bismuth (Journ. de Pharm. et de Chimie, 8° s., 58-62, 1926).
- Sur les salicylates et benzoates neutres et basiques de bismuth (Id., t. TTT, 8° s., 145-150, 1926).
- Sur la préparation des suspensions huileuses d'oxyde et de carbonate de bismuth pour injections intramusculaires (Id., t. IV, 8° s., p. 5-13, 1926).
- Sur la préparation des sels de bismuth purs en particulier des sels basiques par double décomposition en milieu glycérimé (Id. t. IV, 8° s., 529-533, 1926).
- Sur les tartrates de bismuth (Id. t. IV, 8° s., p. 8-14, 1927).
- Sur les modes d'administration des sels de bismuth à usage antisiphilitique (Id., t. VII, 8° s., 380-390, 1928).
- Préparation des sels de bismuth solubles dans l'huile (J. de Pharmacie et de Chimie, 8° s., 206-224, 1928).
- Pinard Marcel et Rabut.* — Soixante et un cas de rétention bismuthique (Bull. de Soc. fr. Dermat. et Syph., 401-407, 1925, et Revue Française Derm. et Vén., p. 89-95, 1926).
- Pinard Marcel.* — Du cacodylate de bismuth (Congrès de Strasbourg, Bull. Soc. Derm. et Syph., p. 916, 1930).
- Pomaret.* — La question des sels de bismuth (La Médecine, Paris, novembre 1922).
- Pomaret et Didry.* — Mercure ou bismuth ? Sels solubles ou insolubles ? (Progrès Médical, t. LI, 278-279, 1923).

- Rabut.* — A propos de l'Etude radiographique de l'élimination bismuthique (Bull. Soc. fr. Derm. et Syph., p. 527, 1928).
- Ravaut P.* — L'importance des traitements internes en dermatologie. L'emploi du cacodylate de soude à hautes doses et de l'hypo-sulfite de soude (Presse Médicale, p. 73, 28 janvier 1920).
- Ray Maurice.* — Les accidents buccaux au cours de la bismuthothérapie Etude pathogénique, clinique et thérapeutique (Thèse médicale, Paris, 1926).
- Restoux.* — Choix des composés bismuthiques dans le traitement de la syphilis d'après leur élimination urinaire (Thèse Médicale, Paris, 1924).
- Rey-Pailhade.* — Sur une nouvelle application du soufre (Bull. Général de Thérapeutique, 370-372, 1917).
- Le philothion, diastase d'hydrogénation (Bull. et Mém. de la Soc. de Biol., p. 1700-1702, 1928).
- Sabouraud.* — A propos des abcès bismuthiques (Bull. Soc. fr. de Derm. et Syph., XXXIII, 74, 1926).
- Sauton et Robert.* — Action du bismuth sur la spirillose des poules (Ann. de l'Institut Pasteur, 1916).
- Schmitt.* — Embolie artérielle due à un bismuth liposoluble (Réunion Dermatologique de Strasbourg, 9 mars 1930).
- Schwartz.* — La bismuthothérapie de la syphilis dans le service du Docteur Louis Fournier à l'Hôpital Cochin (1921-1930) (Congrès de Strasbourg in Bull. Soc. Dermat. et Syph., 973-980, 1930).
- Szary A.* — Le traitement mixte conjugué arséno-bismuthique dans la syphilis (Congrès Strasbourg in Bull. Soc. Dermat. et Syph., p. 981-985, 1930).
- Discussion sur les causes des abcès bismuthiques (Bull. Soc. fr. Dermat. et Syph., p. 406, 12 novembre 1925).
- Simon Clément.* — Le traitement de la Syphilis par le bismuth (J. Méd. français, XII, 98-109, 1923).
- Deux ans et demi de pratique du bismuth liposoluble (Congrès de Strasbourg in Bull. de Soc. de Dermat. et de Syph. 903-904, 1930).
- Simon, Bralez et Demoly.* — Essai de traitement de la syphilis par des injections de sels organiques de bismuth solubilisés dans l'huile (Bull. Soc. fr. Dermat. et Syph., p. 339-341, 1928).
- Simonot.* — Essai critique sur la pharmaco-dynamie du mercure (Thèse Médicale, Paris, 1908).
- Steinfeld Vladimir.* — Ueber die wirkung des wismuts auf den thierischen organismus (Dorpat 1884).
- Untersuchungen uber die toxischen und therapeutischen wirkungen des wismuths (Arch. f. exp. Path. und Pharm. (Leipzig), t. XX, 40-84, 1886).
- Thibault.* — La bismuthothérapie par le bismuth colloïdal (Med. Internat., XXXIV, p. 446, 1926).

- Tzanck.* — Accidents des médications antisypilitiques (Bull. Acad. Méd. de Paris, 686-698, 1927).
- Val-Lacoste.* — Une médication nouvelle de la syphilis. Pourquoi doit-on de préférence employer le bismuth colloïdal dans cette affection (Méd. Internat., Paris XXXI, 191-194, 1923).
- Vankaecke.* — Les sels usuels de bismuth dans le traitement de la syphilis (Echo Médical du Nord, p. 79, 1926).
- Veillet L.* — Radio-Contrôle du traitement bismuthé (Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp., Paris, 3^e s., 35-36, 1923).
- Wallon.* — Le bismuth dans le traitement de la syphilis (Thèse médicale, Paris, 1922).
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	11
-------------------	----

Première partie : DES PRÉPARATIONS BISMUTHIQUES

Des premiers essais bismuthiques.....	15
Des sels insolubles.....	18
Complications générales de la rétention.....	23
Les accidents locaux de la rétention.....	25
Causes des abcès bismuthiques.....	30
Valeur thérapeutique de la rétention.....	35
Les préparations colloïdales.	37
Les sels hydrosolubles.....	39
Les sels oleosolubles.....	45
Quelle préparation choisir? Conduite pratique du traitement...	52

Deuxième partie : SOUFRE ET BISMUTH

Historique de l'association sulfo-bismuthique.....	59
Recherche et dosage du bismuth....	66
Observations.....	70
Interprétation des résultats. Comment agit le soufre?.....	86
Conclusions.....	96
Bibliographie.	99

